

THESIS

MUNICH

1966

Vergleichende Untersuchungen über die
zytochemische Unterscheidung von zwei Lymphozytensystemen
beim gesunden und beim kranken Menschen

ULRICH FINK

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154016_0161

Aus der I. Medizinischen Abteilung des Städt. Krankenhauses
München - Schwabing; Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Begemann

V E R G L E I C H E N D E U N T E R S U C H U N G E N
Ü B E R D I E Z Y T O C H E M I S C H E U N T E R -
S C H E I D U N G V O N Z W E I L Y M P H O Z Y T E N -
S Y S T E M E N B E I M G E S U N D E N U N D B E I M
K R A N K E N M E N S C H E N

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-
Universität zu München

vorgelegt von

U L R I C H F I N K

Heidelberg

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. H. BEGEMANN

Korreferent: Prof. Dr. W. SEITZ

Dekan: Prof. Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 14.6.1966

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

B. METHODE

1. Methylenblaufärbung
2. PAS-Färbung
3. Kombinierte Methylenblau-PAS-Färbung

C. ERGEBNISSE

- I. Normalpersonen
- II. Postinfektiöse Lymphozytose nach bakteri-
ellen Infekten
- III. Lymphozytenveränderungen bei Virusinfektionen
- IV. Lymphatische Systemerkrankungen
 - A. Chronische lymphatische Leukämie
 - B. Lymphosarkom
 - C. Lymphogranulomatose

D. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

- I. Normalpersonen
- II. Postinfektiöse Lymphozytose nach bakteri-
ellen Infekten
- III. Virusinfektionen
- IV. Lymphatische Systemerkrankungen
 - A. Chronische lymphatische Leukämie
 - B. Lymphosarkom
 - C. Lymphogranulomatose

E. SCHLUSSBETRACHTUNG

F. ZUSAMMENFASSUNG

G. LITERATURANGABEN

H. ANHANG

A. Historischer Rückblick und Einleitung

=====

Genauere morphologische Untersuchungen des Blutes wurden erst durch die Färbemethoden, wie sie von EHRLICH (46) in die Hämatologie eingeführt wurden, ermöglicht. Grössenunterschiede der Lymphozyten sind den Hämatologen seit jeher aufgefallen, doch wurden daraus im allgemeinen keine funktionellen und diagnostischen Rückschlüsse gezogen. NÄGELI (145) schreibt wörtlich: " Eine besondere Bedeutung kommt den breitleibigen Formen nicht zu ... Die Scheidung in grosse und kleine Lymphozyten ist ohne Bedeutung und sollte endlich verschwinden..... So könnte man in allen Zellen Gruppen vornehmen, ohne damit irgendeinen wichtigen Eindruck zu erhalten ..."

In den letzten Jahrzehnten ermöglichte die intravitale Lymphknotenpunktion genauere Einblicke in die zellulären Zusammenhänge des lymphatischen Systems, besonders unter krankhaften Bedingungen (z.B. 82). Die dabei gewonnenen Erfahrungen führten zu folgender Reifungsreihe:

I. Lymphoblast

II. Grosser Lymphozyt

III. Kleiner Lymphozyt ,

wobei die grossen Lymphozyten oft als Reizformen aus den kleinen abgeleitet werden (98, 100). Auf Grund von Isotopenuntersuchungen kann man jedoch annehmen, dass die kleinen Lymphozyten aus den mittleren bzw. grossen hervorgehen (50).

Das bunte Bild der Lymphozyten hat viele Hämatologen zu der Meinung geführt, dass es sich beim Lymphozyten nicht um einen einheitlichen Zelltyp handelt. So unterschied bereits DOWNEY (38) bei der Beschreibung leukämöider Reaktionen 3 Typen: Typ I wird als kleiner Lymphozyt mit schmalem basophilem Zytoplasma bezeichnet, Typ II als grosser Lymphozyt mit hyalinem, Typ III als Lymphozyt mit breitem basophilem Zytoplasma. DOUGHERTY (36) hat Typ II und III zusammengefasst und als "Stresslymphozyten" bezeichnet.

Weitere Untersuchungen über die Lymphozytenveränderungen bei Virusinfekten haben zu der Annahme geführt, dass es sich bei den veränderten Zellen um virusspezifische "Virozyten"

handelt (115), die für Virusinfektionen pathognomonisch sind. JORKE (95) konnte nun das Auftreten dieser Zellen bei den verschiedensten infektiösen und toxischen Reizen zeigen und bezeichnete sie als "Lymphoidzellen". Trotz dieser mannigfachen morphologischen Untersuchungen kann die Frage nach der Einheitlichkeit der Lymphozyten auch heute noch nicht endgültig beantwortet werden.

Bereits PAPPENHEIM (150) hatte 2 verschiedene Lymphozytensysteme vermutet, wobei er den "echten Lymphozyten" von einem "Lymphoidozyten" unterschied. Auch ASCHOFF (6) forderte auf Grund histologischer Untersuchungen zwei verschiedene Systeme. 1930 fand SEEMANN (164) bei der Untersuchung über die Umwandlung von Lymphozyten in epitheloide Riesenzellen, dass dazu nur ein bestimmter Zelltyp in der Lage ist, der sich durch viele, mit Neutralrot färbbare Zytoplasmagranula und durch Phagozytosefähigkeit von den übrigen Lymphozyten unterscheidet - er bezeichnete ihn als "Monozytoiden". Einen Fortschritt bedeutete es, als STOCKINGER und KELLNER 1952 mit einer nukleolfärbung innerhalb der sich bei der panoptischen Färbung einheitlich darstellenden Lymphozyten zwei Untergruppen herausarbeiten konnten (171). Doch schloss erst GRUNDMANN (69, 70, 71, 72, 73) 1958 auf Grund seiner Studien an Lymphknoten, Milz und peripheren Lymphozyten mit Hilfe dieser Färbung auf das Vorhandensein von zwei verschiedenen Lymphozytensystemen. Er konnte zeigen, dass im peripheren Blut gesunder Menschen eine konstante Verteilung dieser beiden Zelltypen nachweisbar ist. Die erste Art, die beim gesunden Erwachsenen im Durchschnitt 75 % aller Lymphozyten ausmacht, ist durch ein relativ grosses, rundes Kernkörperchen mit scharfer Kontur gekennzeichnet. Daneben findet man auch andere Lymphozyten mit mehreren, wesentlich kleineren, oft nur punktförmigen Nukleolen, die ungeordnet im Kernraum liegen. Die makronukleoläre Form bezeichnete er als "Follikellymphozyt", die polynukleoläre als "Sinuslymphozyt". Im peripheren Blut bei Erkrankungen des lymphatischen Systemes konnte er gleichfalls beide Formen nachweisen, wobei jedoch charakteristische Veränderungen in der Verteilung angetroffen wurden.

Wie soll man nun das Auftreten von zwei morphologisch verschiedenen Lymphozyten im peripheren Blut von gesunden und

kranken Menschen deuten ? Handelt es sich dabei um verschiedene Funktionszustände eines einheitlichen Lymphozyten oder existieren zwei morphologisch verschiedene Lymphozytensysteme, die auch im peripheren Blut auftreten ?

Die Funktion der Lymphozyten war bis vor wenigen Jahren noch gänzlich ungewiss. Wohl war allgemein bekannt, dass es im Verlauf eines jeden Infektes mehr oder weniger vorübergehend zu einer deutlichen Vermehrung von Lymphozyten kommt ("lymphozytäre Heilphase" nach SCHILLING (160)). Auch hatten experimentelle und klinische Beobachtungen gezeigt, dass nach parenteraler Applikation artfremden Serums die Zahl der Lymphozyten im peripheren Blut oft für längere Zeit ansteigt. Doch war die Bedeutung dieser Gesetzmässigkeiten nicht zu erfassen. Die Funktion der Lymphozyten wurde erstmals durch die Arbeiten von LANDSTEINER und CHASE (105) erhellt, durch die nachgewiesen werden konnte, dass diese Zellen für die "Allergie vom verzögerten Typ", für die die Tuberkulin-Reaktion der Haut der Prototyp ist, verantwortlich sind. Darüberhinaus konnte sogar festgestellt werden, dass 20 Millionen Lymphozyten genügen, um die Hautsensibilität gegen Tuberkulin von einem tuberkulin-positiven auf ein tuberkulin-negatives Individuum zu übertragen (24). 1959 konnte PATERSON (152) zeigen, dass die experimentelle Encephalitis allein durch Lymphozyten von einem Versuchstier auf ein anderes übertragen werden kann. Heute wissen wir, dass den Lymphozyten auch in der Abwehr von Virus-, Pilz- und bakteriellen Infekten eine spezielle Aufgabe zukommt. Die Lymphozyten als Träger der "zellständigen Antikörper" werden dem humoralen Antikörpersystem gleichberechtigt zur Seite gestellt. Diese Annahme liess ältere Untersuchungen, durch die die antikörperbildende Funktion des lymphatischen Systems nachgewiesen und sogar den Lymphozyten selbst dabei eine Bedeutung zugesprochen wurde, in einem neuen Licht erscheinen (36, 44, 124 u.a.). Damit ergibt sich die Frage, ob alle Lymphozyten in gleichem Masse Antikörperträger sind.

Die weiteren Untersuchungen wurden mit folgender Fragestellung durchgeführt:

1. Handelt es sich bei den durch die Methylenblaufärbung erfassten beiden Lymphozytenformen um ver-

schiedene Funktionszustände oder existieren zwei morphologisch verschiedene Lymphozyten ?

2. Wie verhalten sich beide Zellformen bei:
 - a. bakteriellen Infektionen
 - b. Virusinfekten
 - c. lymphatischen Systemerkrankungen ?
3. Welche funktionelle Bedeutung kommt diesen beiden Formen zu ?

Verwendung findet eine kombinierte PAS-Methylenblaufärbung, wodurch gleichzeitig die PAS-positiven Substanzen in diesen Zellen erfasst werden.

B. Methode

=====

1. Methylenblaufärbung

Bei der von STOCKINGER und KELLNER (171) angegebenen Färbung handelt es sich um eine Methylenblaufärbung mit anschließender Differenzierung in einem Citratpuffer (ph 4,96). Infolge des niedrigeren isoelektrischen Punktes der Ribonukleinsäuren färben sich die RNS-haltigen Bestandteile des Kernes (Nukleolus) und Zytoplasmas bevorzugt an.

a. Lösungen:

- a. Methylalkohol
- b. 1 % wässrige Methylenblaulösung
- c. Citratpuffer (SÖRENSEN), ph 4,96
(wir geben zu 20,01 g Zitronensäure 1000,0 g Aqua bidest und fügen hierzu Natronlauge unter Kontrolle des ph-Meters, bis ein ph von 4,96 erreicht ist. Die im Schrifttum angegebene Menge der zugefügten Natronlauge kann nicht berücksichtigt werden)

b. Methode:

- | | |
|---|---------|
| 1. Fixierung in Methanol | 1-3 Min |
| 2. Methylenblaug. | 10 Min |
| 3. Citratpuffer | 1 Min |
| 4. Sofortiges Abtrocknen mit Filtrierpapier | |

c. Gefärbt werden:

1. Lymphozyten
2. Monozyten
3. erythropoetische Vorstufen

Die Lymphozyten besitzen einen stark blaugefärbten Zytoplasmasaum, das Monozytenprotoplasma ist dagegen heller, ferner sind ihre sehr lockeren Kerne mit den schwach angedeuteten Chromatinverdichtungen nur sehr blass angefärbt.

2. PAS-Färbung

Der histochemische Nachweis des Glykogens wurde bereits vor 50 Jahren von BEST (18) erbracht. Nach Einführung wesentlich verbesserter Polysaccharidnachweismethoden für die Belange der Histochemie haben diese Verfahren auch in der Hämatologie Verwendung gefunden.

Grundsätzlich wurden dabei zwei Wege beschritten (Lit. z.B. 153):

- a. direkter Nachweis des Glykogens mittels Jodmethode
- b. Oxydation des Glykogens mit anschliessendem Nachweis der Oxydationsprodukte. Neben dem Glykogen werden dabei auch alle anderen polysaccharidhaltigen Produkte erfasst (saure und neutrale Mukopolysaccharide, Glykoproteide, Glyko- und Phospholipide).

Neben verschiedenen Oxydationsmitteln (Perjodsäure, Chromsäure (14, 64), Kaliumpermanganat, Peroxyschwefelsäure, Bleitetraacetat) wurden verschiedene Reagenzien zum Nachweis der entstandenen Oxydationsprodukte verwendet:

- a. fuchsinschweflige Säure (91)
- b. alkalische Silberlösung (80)

Am geeignetsten für die Hämatologie hat sich die PAS-Methode erwiesen. Da die gesamte Histochemie der Polysaccharide an diese Reaktion gebunden ist, soll zunächst kurz auf ihre Grundlagen eingegangen werden.

Glykogen ist ein Polysaccharid mit der mittleren Polymerisationszahl 3000. Es besteht aus beta-glykosidisch in 1:4' und an den Verzweigungen in 1:6' untereinander verbundenen Glukopyranoseeinheiten (d-Glukose). Der histochemische Nachweis erfolgt durch Oxydation der 1:2-Glykolgruppe (CHOH-CHOH) mit anschliessender Darstellung der entstandenen Dialdehyde durch fuchsinschweflige Säure (Schiffssches Reagenz). So unterscheidet man 2 Reaktionen

1. Oxydation der 1:2 Glykolgruppe
2. Nachweis der entstandenen Dialdehyde durch Schiffssches Reagenz

Als Oxydationsmittel wird PERJODSÄURE verwendet (91), die von Mc MANUS (123), GIBB und STOWELL (62), sowie von WISLOCKI und Mitarb. (181) in die Hämatologie eingeführt wurde.

Nach HOTCHKISS (91) sollen positive Ergebnisse dann zu erwarten sein, wenn folgende 4 Bedingungen erfüllt sind:

1. Vorkommen der 1:2 Glykolgruppe
2. keine Diffusion während der Fixierung
3. es müssen nicht diffusible Oxydationsprodukte entstehen
4. es muss in genügender Menge vorhanden sein, um eine entdeckbare Farbe zu geben

- a. Lösungen:
1. Fixierlösung: 86 ml abs. Alk. + 14 ml Formol
 2. Perjodsäure : 0,5 % HJO_4 Lösung
 3. Reduzierlösung: 20 ml $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ + 20 ml n HCl
in 400 ml Wasser
 4. Schiffssches Reagenz
 5. Häkalaunlösung

- b. Färbung:
1. Fixierung: Alkohol-Formollg. 10 Min
 2. Wässern in A. dest
 3. Lufttrocknen
 4. Perjodsäurelg. 10 Min
 5. Reduzierlösung 5 Min
 6. Schiffssches Reagenz 15 Min
 7. 3 mal Redzlg. je 2 Min
 8. Wässern in Leitungswasser 10 Min
 9. Lufttrocknen
 10. Gegenfärben mit Häkalaun 12 Min
 11. Wässern
 12. Lufttrocknen

- c. Beurteilung: Die Beurteilung des PAS-Gehaltes erfolgt halb-quantitativ. Man unterscheidet dabei 4 Aktivitätsgrade (7):

0 = keine Rotfärbung, Cytoplasma farblos

I = zarte, diffuse homogene Anfärbung des gesamten Zytoplasma ohne Granula

II = diffuse rötliche Anfärbung des gesamten Zytoplasmas mit stärkeren Niederschlägen in den Randpartien ohne Plaques, beginnende Granulierung

III = in den Randpartien sind granuläre Anhäufungen mit stärkerer Rotfärbung zu erkennen

IV = starke diffuse Rotfärbung und granuläre sowie plaques-artige Niederschläge, der Kern bleibt frei, wird niemals überlagert!

d. Ergebnis:

In den Zellen der Erythropoese kommt normalerweise kein Glykogen vor. PAS-positive Erythroblasten sollen jedoch besonders häufig bei Erythroleukämien auftreten, vereinzelt auch bei Eisenmangelanämien, Perniciosa, Polycythämia vera,

aplastischer und refraktärer sideroblastischer Anämie (127).

In den M e g a k a ' r y o z y t e n kommt es in feingranulierter Form vor, in den T h r o m b o z y t e n als kleine zackig begrenzte Schollen.

In der G r a n u l o p o e s e tritt es besonders bei den reifen, neutrophilen Granulozyten auf, es lässt sich jedoch bereits bei den Promyelozyten nachweisen. Basophile Granulozyten ergeben eine besonders intensive Reaktion, wobei neben Glykogen auch andere PAS-positive Substanzen auftreten. Von den Eosinophilen wird nur die zytoplasmatische Grundsubstanz schwach gefärbt.

In den M o n o z y t e n lässt sich nur gelegentlich diffus verteiltes Glykogen darstellen, Granula treten niemals auf.

Die L y m p h o z y t e n des peripheren Blutes und des Knochenmarkes unterscheiden sich in ihrem Glykogengehalt von den Zellen der granulopoetischen Reihe, dass hier das Glykogen nicht diffus, sondern in Form klar abgrenzbarer Granula unterschiedlicher Grösse abgelagert ist (z.B. 62, 103, 142, 181). Unter normalen Bedingungen enthält nur ein kleiner Teil der Lymphozyten Glykogen.

Da der Glykogengehalt in beiden Lymphozytenformen bestimmt werden soll, die jedoch nur mittels der Methylenblaufärbung differenziert werden können, wurde versucht, beide Färbungen zu koppeln. Übereinstimmende Befunde mit gleichzeitig normalgefärbten Kontrollausstrichen konnten dann gefunden werden, wenn zunächst die PAS-Färbung durchgeführt wurde. Anstatt nun mit Hämalalaun gegenzufärben, wird die Methylenblaufärbung mit anschliessender Differenzierung im Sörensenpuffer (4,96) durchgeführt, wobei jedoch die Differenzierungszeit im Citratpuffer geändert werden musste. Man braucht nun 2 Färbeküvetten;- die Präparate werden zunächst 30 Sek (1.Küvette), dann 15 Sek (2. Küvette) differenziert (Stoppuhr!)

Methode:

Es werden lufttrockene periphere Blutaussstriche verwendet, die nicht älter als 3 Stunden sein sollen. Sie müssen möglichst dünn gehalten werden, da sonst die Beurteilung der Nukleolen erschwert ist.

- 1.-9. s. normale PAS-Färbung
10. 1 % Methylenblaulösung 10 Min
11. Citratpuffer (ph 4,96)
 - a. 1. Küvette 30 Sek
 - b. 2. Küvette 15 Sek
12. Sofortiges Abtrocknen im Färbeblock

Ergebnis:

Es werden Lymphozyten, Monozyten und Granulozyten gefärbt (Neutrophile, Basophile, Eosinophile). Die Lymphozyten können durch ihr Nukleolarbild deutlich in Follikel- und Sinuslymphozyten differenziert werden, wobei man im blauen Zytoplasma burgunderrote PAS-Granula erkennt. Die Monozyten sind heller gefärbt und enthalten kein granuläres Glykogen!

C. ERGEBNISSE
=====

I. Normalpersonen

Die Bestimmung der Lymphozytenverteilung bei Gesunden wurde an 25 Männern und 25 Frauen durchgeführt. Es wurden 200 Lymphozyten auf Grund ihrer morphologischen Kriterien und ihrer PAS-Aktivität differenziert. Ausserdem wurde die Gesamt-leukozytenzahl, ferner die relativen und absoluten Lymphozytenwerte bestimmt.

Zur statistischen Ermittlung des Normalbereiches fand folgende Formel Verwendung (61):

$$s^2 = \frac{1}{n - 1} (\sum x^2 - \frac{\sum x^2}{n})$$

n = Anzahl der Personen

$\bar{x}$ = Mittelwert

x = Einzelwert

$$\underline{\text{Normalbereich}} \quad \bar{x} \pm \sqrt{2 s}$$

Ergebnisse:
=====

A. Gesamtleukozytenzahl:

<u>total</u>	<u>Männer</u>	<u>Frauen</u>
5 781/mm ³	5 871	5 690

Gesamtlymphozytenzahl:

1. relativ	32,1 %	32,96 %	31,24 %
2. absolut	1 859	1 940	1 778

B. Bei der kombinierten PAS-Methylenblaufärbung fallen folgende zwei Lymphozytenformen auf:

"Follikellymphozyten"

"Sinuslymphozyten"

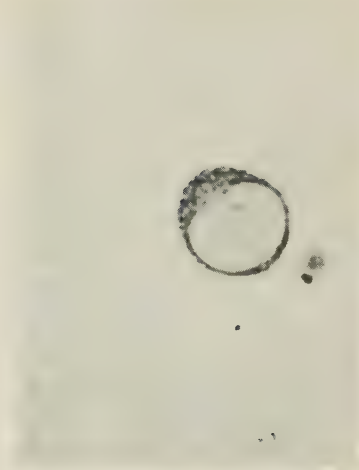
	rund bis oval, gegen das Zytoplasma scharf abgesetzt	häufig eingekerbt, mehr exzentrisch ge- lagert
I. <u>Kern</u>	lockerere Kernstruktur in sich strukturlos	dunkler blassblaugefärbt
	<u>N u k l e o l e n:</u>	
	1 (manchmal auch 2), gegen das übrige Karyo- plasma durch einen schar- fen Rand deutlich abgesetz- ter, leicht exzentrischer Nukleolus, kann auch mittel- ständig sein	mehrere, kleine, punkt- förmige Verdichtungen
	<u>Kern-Plasmagrenze</u>	
	scharf	unscharf, häufig Einkerbungen

II. Zytoplasma

scharfe Zellgrenzen, umgibt den ganzen Zellkern als blauer Saum, enthält basophi- le Granula	enthält mehr Granula angedeuteter perinuk- leärer Hof
--	---



a. FOLLIKELLYMPHOZYT



b. SINUSLYMPHOZYT

(Abb. I)

Beide Zellformen kommen in zwei Grössenklassen vor (Kernvolumina 2:1), wobei jedoch die kleinen überwiegen.

Neben diesen beiden Zellformen treten gelegentlich auch Zellen auf, die nicht mit völliger Sicherheit der einen oder der anderen Gruppe zugeordnet werden können. Das gilt vor allem für diejenigen Lymphozyten, die durch mechanische Alterationen so stark verändert sind, dass die Einzelheiten der Kernstruktur nicht mehr zu erkennen sind.

Zusammenfassung der Ergebnisse

=====

I. <u>Mittelwerte</u>	Follikel	Sinus	nicht einzuordn.
a. total (50)	78,40	16,52	5,08
b. Männer (25)	78,44	16,52	5,04
c. Frauen (25)	78,36	16,52	5,12

II. Normalbereich

a. total	78,40 $\pm$ 3,02	16,52 $\pm$ 1,80	5,08 $\pm$ 1,50
b. Männer	78,44 $\pm$ 1,41	16,52 $\pm$ 1,63	5,04 $\pm$ 1,76
c. Frauen	78,36 $\pm$ 4,08	16,52 $\pm$ 2,00	5,12 $\pm$ 1,36

Durch Kopplung der PAS-Färbung mit der Methylenblaumethode kann man gleichzeitig das Glykogen in den Lymphozyten nachweisen. Man findet die burgunderroten Granula in beiden Lymphozytenformen, wobei sie vorwiegend in der Zellperipherie lokalisiert sind.

Die Bestimmung der Einzelbeladung (Score), sowie des prozentualen Anteils ergibt für beide Lymphozyten folgende Werte:

I. <u>Prozent</u>	Gesamt	Follikel	Sinus
a. total	14,28 $\pm$ 6,00	9,40 $\pm$ 3,72	4,88 $\pm$ 2,83
b. Männer	16,20 $\pm$ 4,12	10,56 $\pm$ 2,50	5,64 $\pm$ 2,30
c. Frauen	12,36 $\pm$ 5,28	8,24 $\pm$ 3,28	4,12 $\pm$ 2,44

II. Score

a. total	15,00 $\pm$ 7,20	9,84 $\pm$ 5,48	5,19 $\pm$ 3,32
b. Männer	17,20 $\pm$ 5,44	11,16 $\pm$ 3,78	6,04 $\pm$ 2,82
c. Frauen	12,80 $\pm$ 6,16	8,52 $\pm$ 4,00	4,34 $\pm$ 3,32

II. Postinfektiöse Lymphozytose nach bakteriellen Infekten

VICTOR SCHILLING (160) hat als erster den gesetzmässigen Ablauf der Leukozytenbewegungen beim akuten bakteriellen Infekt eingehend studiert und sinnvoll gedeutet. Sein Verdienst ist es, an Stelle von Einzelblutbildern die Dynamik des morphologischen Blutgeschehens durch die biologische Leukozytenkurve herausgestellt zu haben. Dem akuten Infekt folgt zuerst eine Linksverschiebung der Granulozyten, die mit einer Vermehrung der Neutrophilen einhergeht - "neutrophile Kampfphase". Sie wird von einer relativ kurzen Reaktion der Monozyten abgelöst - "monozytäre Überwindungsphase". In der 3. Phase des typischen Ablaufes geht die Linksverschiebung zurück, es kommt dann zu einer Vermehrung der Lymphozyten und Eosinophilen - "lymphozytär-eosinophile Heilphase".

Das bunte Bild der lymphatischen Reaktion ist nicht nur bei bakteriellen Infekten, sondern auch bei Viruserkrankungen und allergischen Reaktionen beschrieben worden. Es ist das Verdienst von KLIMA (98, 99, 100), in dem Auftreten einer lymphatischen Reaktion das morphologische Substrat bestimmter Vorgänge in der Krankheitsabwehr zu sehen. KLIMA hat sich eingehend mit den Veränderungen der Lymphozyten befasst. Es hat dabei Zellen mit einem mehr oder minder stark basophilem, oft auch sehr breitem Zytoplasma beschrieben. Der Kern soll bei stärkerer Reaktion aufquellen, grösser werden und zu Formveränderungen neigen. Das Chromatin ist dabei locker und zart. Die Umformung der Zellen soll reversibel sein und als ein reaktiver Vorgang angesehen werden. Er nannte sie daher auch "Reaktionsformen". Die reaktive Umbildung soll in jedem Stadium zu sehen sein, so dass neben lymphozytären auch lymphoblastische Reaktionsformen auftreten, die dann teilungsfähig sein sollen. Er sieht also in den kleinen Lymphozyten nicht eine Abbauf orm, sondern eine Ruheform, aus der bei entsprechender Beanspruchung eine Reaktionsform wird. Nach Abklingen der lymphatischen Reaktion bilden sich dann diese reaktiven Veränderungen wieder zurück, wobei sich zunächst das Zytoplasma aufhellt. In den breit-leibigen Zellen werden vermehrt Azurgranula angetroffen.

Da bisher noch keine Beobachtungen der Lymphozytenveränderungen nach bakteriellen Infekten vorliegen, bei denen die GRUNDMANN'schen Follikel- und Sinuslymphozyten berücksichtigt wurden, sollen nun die Ergebnisse, die mit der Methylenblaufärbung gewonnen wurden, angeführt werden.

Es konnten 10 Patienten mit hochfieberhaften bakteriellen Erkrankungen untersucht werden. Für einen Fall mit einer besonders ausgeprägten lymphatischen Reaktion wurde eine Verlaufskurve angefertigt.

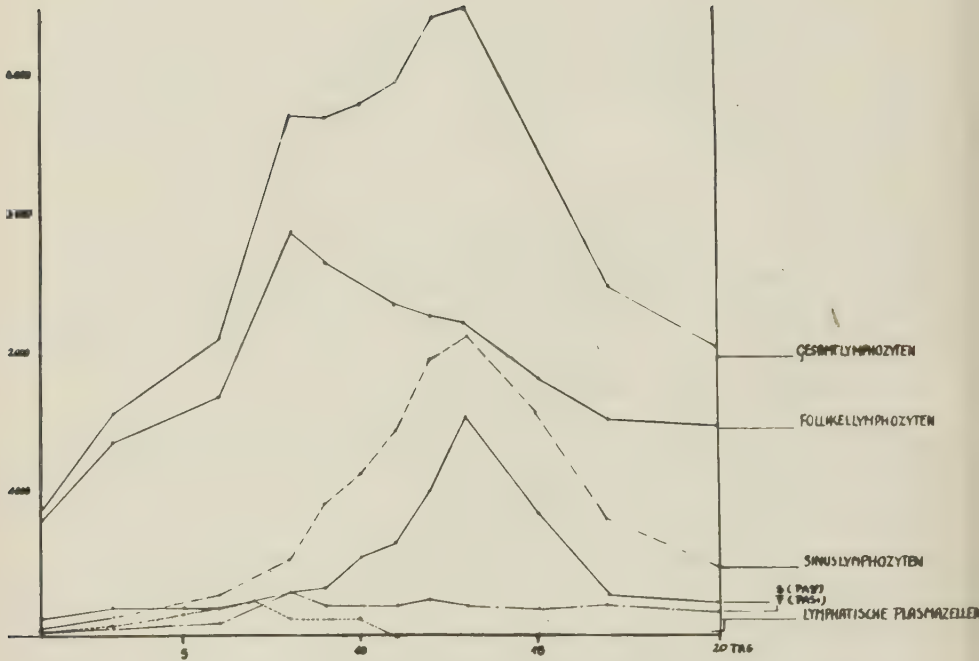
Fall:

Ein 61 Jahre alter Mann wird hochfieberhaft stationär eingewiesen. Klinisch wie röntgenologisch findet man eine linke Unterlappenpneumonie (Laborbefunde: BKS: 40/60 mm nach Westergren, Elektrophorese: 5,7 g % Gesamteiweiss: Albumin: 40 r %, Alpha 1 12,5 r %, Alpha 2 19 r %, Beta 14 r %, Gamma 14,5 r %).

Bei der Aufnahme wurden 9 100 Leukozyten /mm³ gefunden; Differentialblutbild: 28 % Stabkernige, 61 % Segmentkernige, 1 % Monozyten, 10 % Lymphozyten.

Auf antibiotische Therapie mit Tetracyclinen fiebert der Patient innerhalb von 5 Tagen ab. Die Blutsenkung normalisiert sich am 15. Tag; auch röntgenologisch haben sich die Infiltrate zurückgebildet.

Die starke Linksverschiebung der Granulopoese hält bis zum 6. Tage an, die Granulozyten sind dabei extrem toxisch granuliert. Ab dem 3. Tag tritt eine schwach ausgeprägte Monozytose in Erscheinung, die am 5. Tag von einer signifikanten Lymphozytose abgelöst wird. Eine Eosinophilenvermehrung tritt nicht auf. Die Gesamtleukozytenzahlen fallen stetig von 9 100 auf 5 600 / mm³ ab. Die postinfektiöse Lymphozytose erreicht am 13. Tag ihr Maximum und hält bis zur Entlassung an (20. Tg.).



(Abb. II)

Verschiebung der Follikel- und Sinuslymphozyten im Ablauf
eines akuten bakteriellen Infektes

Neben diesen ausgeprägten quantitativen Verschiebungen machen beide Lymphozytentypen auch bemerkenswerte morphologische Veränderungen durch:

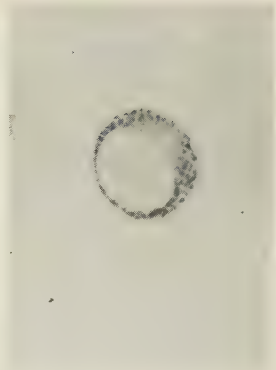
Follikellymphozyten

(Abb. III)

1. - 5. Tg.

normale makronukleoläre Lymphozyten , ab
dem 3. Tg. häufiger Zellen mit 2 Nukleolen

(III a)



5. - 10. Tg.

man findet grössere Zellen ($\emptyset$ 12-15 μ)

Kern: lockerer, leicht eingebuchtet

Nukleolus:

grösser, basophiler, stark
exzentrisch, häufig Ausläufer zur
Kernmembran

Zytoplasma:

vergrössert, vermehrt basophile
Granula, an der Einbuchtung
perinukleärer Hof, schwach PAS-
positiv

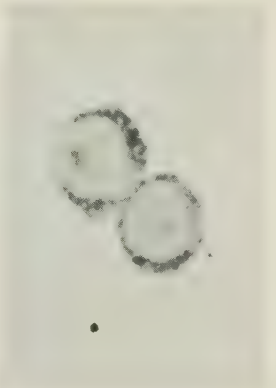
(III b)



10. - 20. Tg.

neben normalen Follikellymphozyten
findet man auch sehr kleine mononukleo-
läre Zellen mit Kerneinbuchtungen. Die
Kerne sind ausgelaugt und enthalten
einen kleinen, meist mittelständigen
Nukleolus schwacher Zytoplasmasaum

(III c)



Sinuslymphozyten

(Abb. IV)

1. - 7. Tg.

normalgrosse, polynukleoläre
Zellen

(IV a)



8. - 15. Tg.

grössere Zellen (Ø 12-15 my)

Kern: locker, stärker eingebuchtet

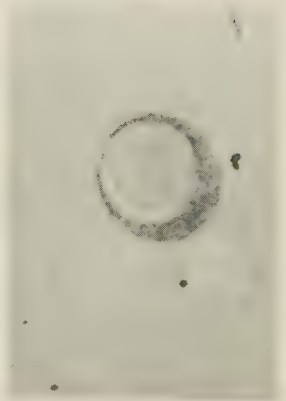
Nukleolen:

basophilere, grössere punkt-
förmige, diffus verteilte
Nukleolen

Zytoplasma:

vergrössert, vermehrt basophile
Granula, z.T. stärker PAS-
positiv

(IV b)



ab 15. Tg.

neben normalen Sinuslymphozyten
treten auch kleinere, blassere
polynukleoläre Zellen auf mit
mehreren Einfaltungen der kern-
membran

(IV c)



Da auch bei den anderen Patienten mit bakteriellen Infekten übereinstimmende Ergebnisse gefunden wurden, soll zunächst festgehalten werden, dass die postinfektiöse Lymphozytose aus zwei Komponenten besteht:

1. primäre Follikellymphozytose:

sie beginnt bei dem angeführten Fall am 3. Tag, erreicht am 8. ihr Maximum und geht dann wieder zurück.

2. sekundäre Sinuslymphozytose:

sie beginnt hier erst am 7. Tg., erreicht zusammen mit der Gesamtlymphozytenzahl ihr Maximum (13. Tg.)

In der akuten Phase der bakteriellen Infektion (3. - 7. Tg.) findet man eine Vermehrung von Zellen, die folgende morphologischen Besonderheiten aufweisen:

a. panoptisch (Abb. V a)

Kern:

exzentrisch gelegener,
typisch wolkiger Lymphozytenkern

Zytoplasma:

tiefblaues Zytoplasma mit
deutlicher perinukleärer
Aufhellung

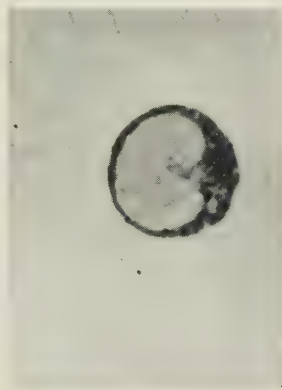
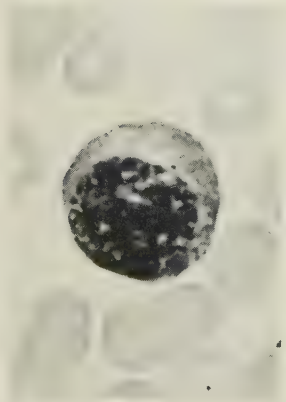
(Abb. V a)

b. Methylenblau-Färbung (Abb. V b)

relativ lockere Kernstruktur, sehr basophiles Karyoplasma, sowie mehrere (5-6) stark basophile, polymorphe Nukleolen

extrem basophil, perinukleärer Hof

(Abb. V b)



Bei der Bestimmung des PAS-Gehaltes der Lymphozyten während eines bakteriellen Infektes werden auffallende Veränderungen der Einzelbeladung und der Zahl positiver Lymphozyten gefunden (s. Abb. II):

In der neutrophilen Kampfphase enthalten beide Lymphozytenformen wenig PAS-positive Granula. Auch die zu Beginn der postinfektiösen Heilphase einsetzende Follikellymphozytose geht nicht mit einer wesentlichen PAS-Steigerung einher. Erst die sekundäre Vermehrung der polynukleolären Zellen führt zu einer deutlichen relativen und absoluten Vermehrung der PAS-positiven Substanzen. Wie aus der Abbildung zu ersehen ist, verläuft diese Vermehrung parallel zu der Sinuslymphozytenkurve, erreicht mit dieser ihr Maximum und fällt schnell wieder ab.

Auch bei den anderen Patienten mit bakteriellen Infekten wird in der postinfektiösen Heilphase eine zum Teil deutliche Vermehrung der polynukleolären Sinuslymphozyten angetroffen, die mit einer Steigerung des PAS-Gehaltes einhergeht.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Beide Lymphozytenarten machen während eines bakteriellen Infektes charakteristische quantitative und qualitative Veränderungen durch. Die postinfektiöse Heilphase besteht aus 2 Komponenten:

1. primäre Follikellymphozytose
2. sekundäre Sinuslymphozytose

Im akuten Stadium werden lymphozytenähnliche Zellen angetroffen, die auf Grund ihrer Kernkörperchenstruktur nicht in die von GRUNDMANN angegebenen Lymphozytentypen eingeordnet werden können.

III. Lymphozytenveränderungen bei Virusinfektionen

Die bei den Virusinfektionen auftretenden quantitativen und qualitativen Veränderungen der Lymphozyten sind schon häufig beschrieben worden. Wegen der dabei auftretenden abnormen mononukleären Elemente hat LANDOLT (104) die Trennung der "rein lymphozytären Reaktionen" von den "lymphoiden Reaktionen" gefordert, die durch das polymorphe Bild von Lymphozyten, lymphatischen Reizformen, Monozytoiden und Plasmazellen gekennzeichnet sind. Die letztere Reaktion entspricht den "lymphotropen Virusinfekten" (z.B. infektl. Mononukleose, Rubeolen).

Zunächst sollen die Blutbildveränderungen beim PFEIFFER'schen Drüsenfieber als Modellfall eines lymphotropen Virusinfektes angeführt werden, die in einer kaum mehr übersehbaren Zahl von Arbeiten beschrieben wurden (38, 39, 40, 63, 82, 83, 112, 143, 144, 168, 175).

Die ersten Zellbeschreibungen stammen von DOWNEY (38), der dabei 3 Lymphozytentypen unterschied:

- Typ I: kleiner L. mit schmalem basophilem Zytoplasma
- Typ II: grosser L. mit breitem hyalinem Zytoplasma
- Typ III: grosser L. mit breitem basophilem Zytoplasma

GLANZMANN (63) trennte gleichfalls 3 wesentliche Elemente:

1. lymphoblastische Zellen mit zartem Chromatin und mehr oder weniger basophilem ZP
2. lymphozytoide Zellen mit chromatinreichen exzentrischen Kernen und basophilem ZP
3. monozytoide Zellen mit hellen Kernen, abnormer Kernlappung und basophilem Zytoplasma, in dem die für die Monozyten typische feine Azurbestäubung fehlt

Auch HEILMEYER und BEGEMANN (82, 83) haben neben normalen und jüngeren Lymphozyten atypische Mononukleäre beschrieben, die morphologisch eine Zwischenstellung zwischen den Lymphozyten und Monozyten einnehmen und die sie daher als "Lymphomonozyten" bezeichnen. Da diese Elemente nicht nur bei der infektiösen Mononukleose, sondern auch bei anderen Viruserkrankungen auftreten, werden sie auch als VIROZYTEN (115) bzw. als LYMPHOIDZELLEN (95) bezeichnet.

Bei den nun folgenden Untersuchungen wird die Absicht verfolgt, die bei Virusinfektionen auftretenden Zellen mit der kombinierten PAS-Methylenblaufärbung darzustellen. Dabei soll geklärt werden, ob die bei der panoptischen Färbung als atypische Mononukleäre imponierenden Zellen mit den bei der post-infektiösen Lymphozytose nach bakteriellen Infektionen auftretenden polynukleolären Zellen identisch sind oder ob ihr Auftreten für Virusinfektionen spezifisch ist.

Es werden daher folgende Krankheitsbilder untersucht:

1. infektiöse Mononukleose (13 Fälle)
2. Hepatitis epidemica (8 Fälle)
3. Parotitis epidemica (5 Fälle)
4. Virusmeningitis (8 Fälle)
5. Varicellen (3 Fälle)
6. Viruspneumonie (1 Fall)
7. Masern (2 Fälle)

Zunächst sollen die qualitativen Veränderungen der Lymphozyten bei der infektiösen Mononukleose als Beispiel eines lymphotropen Virusinfektes angeführt werden. Die Befunde bei den anderen Viruserkrankungen sollen dann zusammenhängend abgehandelt werden.

I. Infektiöse Mononukleose

=====

Die hierbei untersuchten Fälle kamen durchschnittlich am 8. - 10. Tag nach Auftreten der ersten Symptome zur stationären Aufnahme.

Die Leukozytenwerte schwankten zwischen 5 700 und 21 000/mm³ (11 062 im Durchschnitt), die absoluten Werte der lymphatischen Elemente zwischen 3 876 und 13 203 /mm³ (7 962). Bei den Granulozyten tritt eine leichte Linksverschiebung auf, wobei die besonders lockeren Kerne auffallen. Bei den deutlich vermehrten Lymphozyten fallen neben kleinen Elementen, bei denen eine gewisse plasmazelluläre Umwandlung imponiert (exzentrischer Kern und basophiler vakuolisierter Zytoplasmasaum) atypische Zellen auf, deren morphologische Kennzeichen zunächst angeführt werden sollen.

Bei der kombinierten Methylenblau-PAS-Färbung unterscheiden sie sich durch ihre Grösse, ihre vielen punktförmigen

Nukleolen, sowie durch höhlen- und fensterartige Einschlüsse von den Sinuslymphozyten. Diese Zellen machen im Ablauf der Infektion bemerkenswerte Veränderungen durch. So treten anfangs extrem basophile Zellen auf (Abb. VI A). Anschliessend findet man Zellen, bei denen sich das Zytoplasma vom Kern zur Peripherie hin zunehmend aufhellt. Dabei sieht man zunächst einen perinukleären Hof (Abb. VI B). Im weiteren Verlauf nimmt die Vakuolisierung zu. Schliesslich sieht man nur mehr einen polynukleolären Kern und einen schmalen, schwach basophilen Zytoplasmasaum, zwischen denen eine aufgehellte Zone mit vielen PAS-positiven Granula liegt. Das Zytoplasma erscheint zerfliesslich, verletzbar und legt sich an die umgebenden Erythrozyten an. Diese Zellen sehen wie ausgewaschen aus und werden daher auch als "washed cells" bezeichnet (Abb. VI C). Gleichzeitig treten dann wieder vermehrt Sinuslymphozyten in Erscheinung wie bei der 2. Phase der postinfektiösen Lymphozytose nach bakteriellen Infektionen.

Bei einem Patienten, der zu einem sehr frühen Zeitpunkt untersucht werden konnte (5. Tg. nach Auftreten der ersten Symptome) treten anfangs grössere makronukleoläre Zellen mit mehreren grossen, gegenüber dem anderen Karyoplasma deutlich abgrenzbaren Nukleolen, und vermehrten basophilen Zytoplasma-granula auf. Sie enthalten wenig Glykogen (Abb. VII). Bereits am 8. Tag nach Auftreten der ersten Symptome sind diese Zellen bereits wieder aus dem peripheren Blut verschwunden. Sie konnten bei den im Rahmen dieser Arbeit mitgeteilten Ergebnissen nicht berücksichtigt werden, da die Befunde sonst nur an Patienten erhoben werden konnten, die zwischen dem 8. und 10. Tag untersucht wurden.

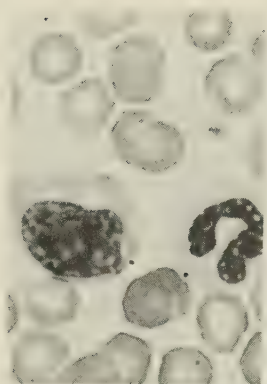


Abb. VI A

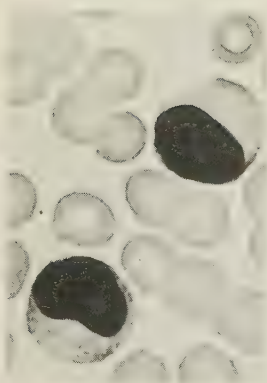
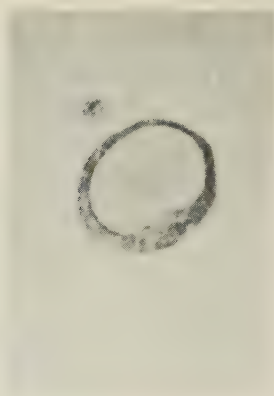


Abb. VI B

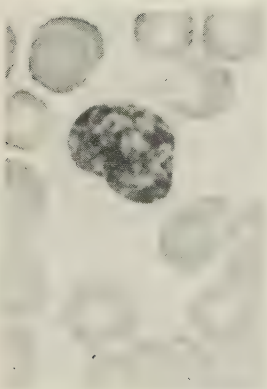
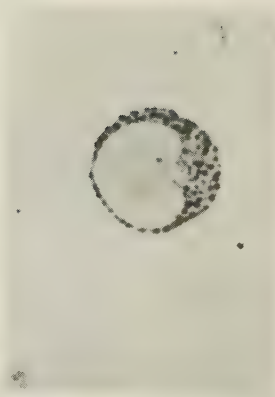


Abb. VI C



Ergebnisse bei der infektiösen Mononukleose (13 Fälle)

<u>Mittelwerte:</u>	26 %	Follikellymphozyten	(2 015 / mm ³)
	53 %	Sinuslymphozyten	(4 256 / mm ³)
	19 %	Lymphoidzellen	(1 579 / mm ³)
	2 %	lymphatische Plasmas	(120 / mm ³)

PAS-Werte:

a. <u>Prozent:</u>	total	37 %	(2 942)
	Follik.	4 %	(307)
	Sinusl.	27 %	(2 183)
	Lymphoid.	6 %	(436)

b. <u>Score:</u>	total	44
	Follik.	4
	Sinusl.	34
	Lymphdz	6

(Befunde am 8. - 10. Tag nach Auftreten der ersten Symptome)

II. Weitere Erkrankungen mit "lymphoiden Reaktionen"

Da bei den hierbei untersuchten Krankheitsbildern (Virushepatitis, Parotitis epidemica, Virusmeningitis, Varizellen, Masern und Viruspneumonie) gleichfalls atypische Mononukleäre auftreten, die sich nicht von den bei der inf. Mononukleose beschriebenen Zellen unterscheiden, werden die dabei ermittelten Durchschnittswerte zusammenhängend wiedergegeben!

	Leukos	L%	Labs.	FL	SL	"Ly"	nicht einzuordn.
I. Virushepat.	6 538	46	2 779	58	37	3	2
II. Parot.epid.	7 560	31	2 018	48	48	4	0
III. Virusmening.	5 850	48	2 654	87	9	4	0
IV. Varizellen	9 167	44	3 758	34	44	17	5
V. Viruspneumonie	5 500	41	2 255	77	12	11	0
VI. Masern	4 150	54	2 255	44	43	11	3

PAS-Werte

1. Prozent:

a. <u>relative Werte</u>					b. <u>absolute Werte</u>			
	total	F	S	Ly	total	FL	SL	Ly
I.	17	5	12	-	497	133	364	-
II.	23	6	17	-	439	127	313	-
III.	14	12	2	-	384	324	60	-
IV.	18	4	13	1	610	110	472	20
V.	14	10	4	-	316	226	90	-
VI.	20	8	12	-	484	221	263	-

2. Score:

I.	20	5	15	-
II.	28	7	21	-
III.	16	14	2	-
IV.	20	4	15	1
V.	14	10	4	-
VI.	22	10	12	-

Zusammenfassung der bei den Virusinfektionen erhaltenen Befunde

Bei den Virusinfektionen, die mit einer "lymphoiden Reaktion" einhergehen, treten jeweils die gleichen atypischen lymphoiden Elemente auf, die neben vermehrten punktförmigen Nukleolen zunächst auch noch fenster- und höhlenartige Einschlüsse in ihren exzentrischen eingebuchteten Kernen haben. Die anfänglich sehr basophilen Zellen blassen im Verlauf der Erkrankung ab, werden zerfliesslich ("washed cells") und werden schliesslich von normalen polynukleolären Lymphozyten abgelöst.

Während in diesen Elementen die Basophilie abnimmt, findet man gerade in den hellen Zellen vermehrt PAS-positive Granula.

IV. Lymphatische Systemerkrankungen

A. Chronische lymphatische Leukämie

Untersucht werden konnten 21 Patienten mit chronischer Lymphadenose. Bei 6 Patienten wurde die Diagnose erst zum Zeitpunkt der Untersuchung gestellt, der längste Verlauf dauert bisher 10 Jahre. Bei 4 Fällen wurde eine chronische rezidivierende Bronchitis gefunden. Allen gemeinsam war eine generalisierte Lymphknotenschwellung, ein palpabler Milztumor und eine erhebliche lymphatische Infiltration des Knochenmarkes.

Im panoptisch gefärbten Blutaussstrich findet man eine erhebliche Vermehrung kleiner ausgereifter Lymphozyten mit typischen wolkigen Kernen und einem schmalen Zytoplasmasaum, der gelegentlich auch vakuolisiert ist.

Azurgranulierte Lymphozyten treten dagegen sehr selten auf. Man findet jedoch auch grössere lymphatische Elemente mit lockeren Kernen, in denen 1 - 2 Nukleolen auffallen.

Der kombiniert gefärbte Blutaussstrich ist gekennzeichnet durch eine intensive Vermehrung kleiner, verhältnismässig

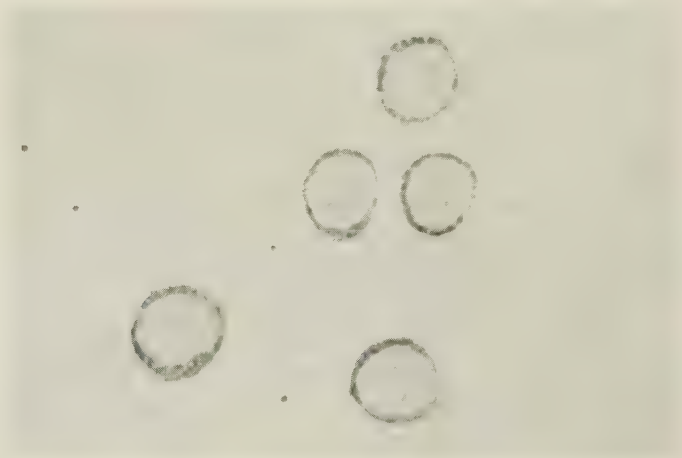
blasser Lymphozyten. In ihrem kreisrunden Kern ist stets ein, häufig jedoch auch 2 - 3, runder Nukleolus mit scharfen Rändern anzutreffen, der sich deutlich von den punktförmigen Nukleolen der Sinuslymphozyten unterscheidet. Den Kern umgibt ein schmaler Zytoplasmasaum, in dem man viele burgunderrote PAS-Granula antrifft, die sich zum Teil auch zu Plaques zusammengelagert haben. Häufig sieht man nur noch einen nukleolenhaltigen Kern, der von einem PAS-Kranz umgeben ist. Das Zytoplasma ist manchmal auch vakuolisiert. Daneben treten auch grössere Zellen mit lockereren Kernen auf, in denen 1, häufig auch 2 - 3 grössere Nukleolen zu sehen sind. Sie sind gleichfalls PAS-positiv, enthalten jedoch weniger häufig Plaques. Ganz vereinzelt trifft man auch echte polynukleoläre Sinuslymphozyten an.

Abb. VII

chron.

Lymphadenose

(kombinierte
Methylenblau-
PAS-Färbung)



B. LYMPHOSARKOM

=====

Wir konnten 3 Patienten mit einem histologisch und zytologisch gesichertem Lymphosarkom untersuchen.

Im panoptischen Blutaussstrich findet man vermehrt azurgranulierte Lymphozyten. Lymphosarkomzellen traten hierbei nicht im peripheren Blut auf. Im kombiniert gefärbten Ausstrich imponieren stark PAS-positive Sinuslymphozyten, in denen die PAS-positiven Substanzen vorwiegend als Plaques abgelagert sind.

C. LYMPHOGRANULOMATOSE

=====

Bei 9 Patienten mit einer gesicherten Lymphogranulomatose findet man im kombiniert gefärbten Ausstrich eine deutliche relative Vermehrung der Sinuslymphozyten, die z.T. auch stark PAS-positiv sind. Gelegentlich findet man kleine Follikellymphozyten, die ein kreisrundes, basophiles, vakuolisiertes Zytoplasma haben und sich dadurch von den anderen helleren Follikellymphozyten deutlich abgrenzen lassen.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

A.	Leuko	L%	L abs.	F	S	NE
I. Lymphad.	69 105	88	63 524	95,6	3	1,4
II. L-Sarkom	8 567	15	1 328	39	58	3
III. Lygr.	8 722	10	872	47	49	4

B.	a. <u>PAS-Prozent</u>			b. <u>Score</u>		
	total %	F %	S %	total	F	S
I.	56,7	55,7	1	67,3	66	1,3
II.	47	12	35	67	16	51
III.	36	14	22	47	17	30

D. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

=====

I. Normalpersonen

Mit Hilfe der Methylenblaufärbung kann man im peripheren Blut gesunder Menschen zwei verschiedene Lymphozytenformen nachweisen. Sie unterscheiden sich auf Grund ihres Nukleolarbildes. Im Kernraum der meisten Lymphozyten sieht man ein relativ grosses, rundes Kernkörperchen mit scharfer Kontur. Daneben finden sich auch andere Zellen mit mehreren punktförmigen

Nukleolen, die ungeordnet im Kernraum liegen. Ihr Kern weist häufig eine Einbuchtung auf.

Für die Deutung dieses Befundes ergeben sich 3 Möglichkeiten:

1. es ist ein Artefakt, bedingt durch Färbe- und Ausstrichtechnik
2. es charakterisiert verschiedene Funktionszustände
3. es sind zwei verschiedene Lymphozytensysteme vorhanden

zu 1.:

ein Artefakt erscheint ausgeschlossen, da beide Formen in allen Ausstrichen gesunder Menschen in konstanten Relationen vorkommen. Man kann sie bei der Ratte, Maus, Meerschweinchen, Kaninchen und Goldhamster in gleicher Weise nachweisen.

zu 2.:

Da der Nukleolus eine wesentliche Rolle bei der Kerntätigkeit spielt und unter bestimmten Bedingungen ein morphologisch fassbarer Mittler zwischen Kern und Zytoplasma darstellt (1, 2), liegt es nahe, für die Lymphozyten mit mehreren Nukleolen eine Funktionssteigerung anzunehmen. Bei der Ratte hat GRUNDMANN diese Funktionsstadien des Lymphozytenkernes nach dem Vorgehen ALTMANNS serieren können (69), dabei hat er niemals eine Umwandlung des grossen Hauptnukleolus in mehrere kleine gesehen.

Seit den Untersuchungen von HEITZ (84) und Mc CLINTOCK (122) weiss man, dass der Nukleolus an einer bestimmten Stelle eines bestimmten Chromosoms liegt und zwar in unmittelbarer Nachbarschaft eines heterochromatischen Chromosomensegmentes, dem "nucleolus - associated chromatin". Zwar können auch andere Chromosomenabschnitte fakultative Nukleolenbildner werden, der primäre Ort bleibt stets bevorzugt. Durch quantitative zytophotometrische DNS-Bestimmungen konnte GRUNDMANN eine Polyploidie der Chromosomen ausschliessen.

zu 3.:

Verschiedene andere Färbemethoden (HE, Kresylviolett, Methylgrün-Pyronin, Brilliantkresylblau) sowie Phasenkontrastuntersuchungen führen ebenfalls zu der Annahme, dass zwei morphologisch verschiedene Lymphozytenarten vorhanden sein müssen (72).

Auch phasenmikroskopisch unterscheiden sich diese Lymphozytenarten deutlich:

Die makronukleolären Zellen enthalten in ihrem Zytoplasma durchwegs weniger Granula als die mikronukleolären Lymphozyten, die bei diesen kappenförmig angeordnet sind (71). Bei den Granula soll es sich um Mitochondrien handeln, die in Zuckerlösungen aufquellen und damit sichtbar werden. Die Granula der makronukleolären Zellen sollen weniger widerstandsfähig sein und unter der quellenden Wirkung der Zuckerlösung rascher und vollständiger zerstört werden (73). Auch bei der zytoenzymatischen Darstellung der unspezifischen Esterasen kann man zwei Lymphozytengruppen differenzieren (162). Der als Typ I bezeichnete Lymphozyt enthielt nur wenig Esterase oder war Esterase negativ, Typ II war deutlich positiv. Das Zellverhältnis Typ I zu Typ II lag bei 64.8 % zu 27.9 %; 7.3 % der Lymphozyten waren in keine der Gruppen einzuordnen, (162). Es kann hier auch noch die Feststellung angeführt werden, dass bei früheren Untersuchungen etwa 1/3 der Lymphozyten im panoptischen Präparat Granula im Zytoplasma aufwiesen (16).

Als Orte der Lymphozytenreifung gelten seit FLEMMING (56) vor allem die Zentren der Lymphfollikel, die seither als "Keimzentren" (Germinalzentren) bezeichnet werden. DOWNEY und WEIDENREICH wiesen jedoch Mitosen an anderen Stellen des lymphatischen Gewebes nach (37). Neuere autoradiographische Untersuchungen von CRONKITE und Mitarb. (33) ergaben einen vermehrten DNS-Umsatz ausser in den Follikelzentren auch in der roten Milzpulpa und in den Marksträngen der Lymphknoten. So musste die Vorstellung von der auf die Keimzentren beschränkten Lymphozytenbildung verlassen werden. Die Follikelzentren sollten nun völlig unabhängig von der Lymphozytopoese als Reaktionszentren der Abwehr dienen (81, 85).

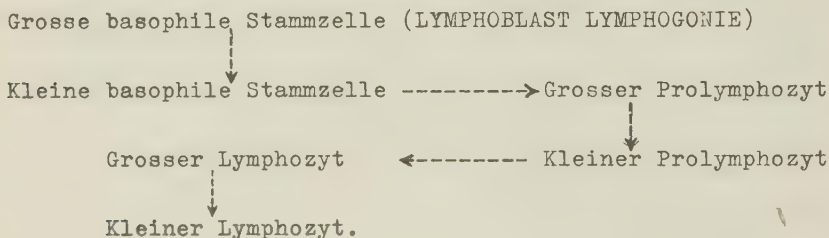
Durch Kernvolumenmessung, Bestimmung der Zellverteilung innerhalb des lymphatischen Gewebes sowie der Häufigkeit dieser Zellen an bestimmten Orten versuchte nun GRUNDMANN Aufschlüsse über die Entstehung und Reifung der lymphatischen Elemente zu erhalten (69, 70). Als Bildungsstätten fand er neben den Follikeln das interfollikuläre lymphatische Grundgewebe, die intermediären Sinusrandsäume der Lymphknoten, ferner zumindest bei jüngeren

Individuen auch die rote Milzpulpa. Unter Berücksichtigung der Kernkörperchenstruktur der Lymphozyten konnte er für beide Lymphozytenarten eigene Reifungsreihen nachweisen, wobei den kleinen Lymphozyten mindestens 5 Zellformen vorgeschaltet sind. Er unterscheidet dabei 5 Reifungsschritte:

3 hemimetrische

2 isometrische

sodass sich für die Lymphozytopoese folgendes Bild ergibt (114):



Der kleine Lymphozyt besitzt nur noch $1/8$ der Chromosomensubstanz der grossen basophilen Stammzelle.

Die makronukleolären Lymphozyten sollen in den Follikeln und im lymphatischen Grundgewebe der Lymphknoten gebildet werden, während die mikronukleolären Elemente die intermediären Sinusrandsäume und bei jüngeren Individuen auch die rote Milzpulpa als Bildungsstätte bevorzugen. Die germinative Region ist also die Lymphknotenrinde, die in diffuser Anordnung alle Reifungsstufen mit vielen Mitosen aufweist. In der Milz besitzen alle Follikel die gleiche zelluläre Zusammensetzung, während die Follikel der Lymphknoten voneinander weitgehend unabhängigen zytoblastischen Bedingungen zu unterliegen scheinen.

Die neuesten autoradiographischen Ergebnisse von FLIEDNER und Mitarb. (57) haben jedoch erneute Zweifel an der Keimzentrumsfunktion - zumindest der Milzfollikel - ergeben. So konnte er keinen zentrifugalen Weg der markierten Zellen von den "Germinalzentren" zur Follikelmantelzone nachweisen. Da von Anfang an in der Mantelzone einige markierte Zellen auftreten, muss in diesem Bezirk eine endogene Zellproliferation erfolgen. So scheint also die FLEMMINGSche Ansicht widerlegt zu sein, zumal WHITE (179) und COTTIER (32) zeigen konnten,

dass Germinalzentren nur nach anamnestischen Reaktionen auftreten. Ob nun Zellen der Mantelzone in die Germinalzentren einwandern, oder ob von diesen sogar eine Neubildung der Germinalzentren erfolgt, erscheint heute noch fragwürdig. Gegen einen zentripetalen Weg ergeben sich jedoch berechnete Zweifel, da dann entweder der Index der markierten Zellen oder bei mitotischer Teilung die Körnchenzahl in der Mantelzone abnehmen müsste, was jedoch nicht beobachtet wurde. So sollen die Mantelzellen der Malpighischen Körperchen (makrofollikuläre Lymphozyten) vielmehr einen Teil des Lymphozytenspeichers mit einer geringen Proliferationsrate unter steady-state Bedingungen darstellen.

Neuerdings hat auch GRUNDMANN (74) daraufhingewiesen, dass es viele Follikel - ja sogar normale Milzen gibt - deren helle Keimzentren keinerlei lymphozytoblastische Aktivität aufweisen. Allerdings sollen die Follikelzentren bei Jugendlichen und jüngeren Säugtieren an der Lymphozytenbildung beteiligt sein. Man wird wohl die Lymphfollikel der Milz nicht mit den Follikeln der Lymphknoten als Ganzes vergleichen dürfen.

Während somit die genetischen Beziehungen der makronukleolären Lymphozyten zu den Follikelzentren weiterer Klärung bedürfen, scheinen zumindest topische Beziehungen zu bestehen. So scheint es berechnete, für die makronukleolären Lymphozyten die von GRUNDMANN vorgeschlagene Nomenklatur zu übernehmen - er trennt die makronukleolären Follikellymphozyten von den mikronukleolären Sinuslymphozyten - wobei jedoch offen gelassen werden muss, ob diese Bezeichnung im Verlauf weiterer Untersuchungen durch eine den morphologischen, funktionellen und genetischen Beziehungen besser gerechter werdende ersetzt werden muss.

GRUNDMANN (73) konnte das Auftreten dieser beiden Arten im peripheren Blut beim gesunden Menschen in konstanten Relationen nachweisen. Er fand dabei folgende Werte:

75 % Follikellymphozyten

16 % Sinuslymphozyten

9 % der Lymphozyten konnten weder der einen noch der anderen Gruppe zugeordnet werden - ihre Kernstruktur war durch mechanische Alterationen so verändert, dass sie nicht mehr zu

beurteilen war.

In diesen Untersuchungen, die mit einer kombinierten PAS-Methylenblaufärbung durchgeführt wurden, konnten bei 50 gesunden Menschen folgende Werte ermittelt werden:

78 % Follikellymphozyten

17 % Sinuslymphozyten

5 % der Lymphozyten konnten nicht in diese Gruppen eingeordnet werden. Zwischen Männern und Frauen bestehen in der Lymphozytenverteilung keine Unterschiede.

Die gleichzeitig durchgeführte PAS-Färbung ergibt wichtige Befunde:

Beide Zellformen können PAS-positiv sein.

Der Nachweis von granulär angeordnetem Glykogen in den Sinuslymphozyten kann als wesentlicher Hinweis für deren Zugehörigkeit zum lymphatischen System angeführt werden, wie es bereits GRUNDMANN angenommen hat. UNDRITZ (176) dagegen ist der Meinung, dass es sich bei den polynukleolären Zellen um Peroxydase-negative Promonozyten handelt. Bisher konnte jedoch in den Zellen der monozytären Reihe - zumindest im peripheren Blut - keine ausgeprägte PAS-Granulation angetroffen werden, man findet dort nur diffus verteilte PAS-positive Substanzen (103).

Die in den Lymphozyten vorkommenden PAS-positiven Substanzen - im wesentlichen soll es sich dabei um Glykogen handeln - dienen dem Lymphozyten als Energiespeicher. Eine gesteigerte Lymphozytenneubildung geht mit einer allgemeinen Zellstoffwechselsteigerung einher - darauf sollen die erhöhten PAS-Werte in den Lymphozyten bei Erkrankungen, die mit einer Erhöhung der Lymphozytenzahl im peripheren Blut einhergehen (z.B. Viruserkrankungen, Lymphadenose, Lymphosarkom), zurückzuführen sein (142). Interessant ist nun, dass die beim gesunden Menschen vorkommenden Sinuslymphozyten wesentlich häufiger und stärker PAS-positiv sind als die Follikellymphozyten - nahezu 1/3 der Sinuslymphozyten gegenüber 1/8 der Follikellymphozyten.

Als Ursache dieser PAS-Steigerung in den Sinuslymphozyten kann eine allgemeine Zellstoffwechselsteigerung angesehen werden. Diese verstärkte Zellneubildung könnte mit

einer kürzeren Lebenszeit der Sinuslymphozyten erklärt werden. So haben auch Untersuchungen mit radioaktiver Isotope ergeben, dass die Lymphozyten auf Grund ihrer mittleren Lebenszeit in 2 Gruppen unterteilt werden müssen (149):

80 % der Lymphozyten haben eine mittlere Lebenszeit von 100 - 200 Tagen, 20 % aber nur von 3 - 4 Tagen!

Ob diese kürzer lebenden Zellen mit den Sinuslymphozyten identisch sind, können jedoch nur weitere Untersuchungen ergeben, bei denen auch die Nukleolarstruktur berücksichtigt wird.

II. Postinfektiöse Lymphozytose nach bakteriellen Infekten

Da den Lymphozyten eine wesentliche Rolle bei der Immunkörperbildung zugeschrieben wird, sind die Lymphozytendifferenzierungen auch bei Patienten mit verschiedensten bakteriellen Erkrankungen durchgeführt worden.

Nicht nur unter den weissen Blutzellsystemen kommt es zu charakteristischen Verschiebungen - biologische Leukoz₇tenkurve nach SCHILLING - sondern auch innerhalb der Lymphozyten treten im Ablauf eines bakteriellen Infektes auffallende Veränderungen auf:

Nach einer anfänglichen, meist relativen Lymphopenie tritt im peripheren Blut eine deutliche Lymphozytose auf, die anfangs auf eine Vermehrung der Follikel-, später auf eine Zunahme der Sinuslymphozyten zurückzuführen ist.

Neben diesen quantitativen Schwankungen machen beide Lymphozytenarten auch auffallende morphologische Veränderungen durch, die sich in einer Grössenzunahme und in einer Vermehrung der Basophilie von Kern und Zytoplasma äussern.

Nach CASPERSON (28, 29) sollen Nukleolus und Zytoplasma eine funktionelle Arbeitsgruppe im zellulären Eiweisstoffwechsel bilden. Morphologischer Ausdruck dieser Vorgänge sind Basophilie und Grösse von Kernkörperchen und Zytoplasma. Nach neueren Untersuchungen soll der Nukleolus das Depot der von den Chromosomen gebildeten Ribonukleotide sein. Vom Nukleolus aus sollen die Eiweisstoffe zur Kernmembran wandern,

von wo sie die Bildung der zytoplasmatischen RNS induzieren. Kernkörperchen und Kernmembran werden daher als "Nukleolus-Nuklearmembran-Apparat" zusammengefasst. THORELL (172) hat die engen Beziehungen zwischen Nukleolus und Zellwachstum bzw. -proliferation durch Grössenmessungen des Kernkörperchens an verschiedenen Knochenmarkszellen nachweisen können. Er stellte fest, dass der RNS-Gehalt der Zelle etwa parallel mit der Grösse des Nukleolus zu- bzw. abnimmt. Nach CLAUDE (20) ist ein grosser Teil der zytoplasmatischen Ribosenukleotide an geformte, granuläre Elemente gebunden - die grösseren sollen den Mitochondrien, die kleineren den Mikrosomen entsprechen.

Die zytoplasmatischen Ribosenukleotide werden bei der intrazellulären Eiweissbildung verbraucht. Der Ersatz wird vom Zellkern übernommen. Diesen Vorgang des Stofftransportes vom Nukleolus zum Zytoplasma hat vor allem ALTMANN (1, 2) deutlich machen können. Er unterscheidet dabei 3 wesentliche Schritte:

I. Ruhephase

Ansammlung der von den Chromosomen gebildeten Ribosenukleotide

Vergrösserung und Zunahme der Basophilie des Nukleolus, exzentrische Verlagerung

II. Abgabe der Nukleotide vom Hauptnukleolus zu den Randnukleolen der Kernmembran

Ausbildung von Nukleolarausläufern zur Kernmembran
Vergrösserung und Zunahme der Basophilie der Randnukleolen bei gleichzeitiger Volumsabnahme des Hauptnukleolus

III. Abgabe von den Randnukleolen an das Zytoplasma

Zunahme der Plasmabasophilie am Kern bleiben häufig Kernfalten zurück, der Hauptnukleolus wird wieder klein und mittelständig

Diese morphologischen Veränderungen können an beiden Lymphozytenarten im peripheren Blut nachgewiesen werden. Es treten

also Zellen mit einem gesteigerten intrazellulären Stoffwechsel auf, sie können somit als "Arbeitsformen" angesehen werden. Die dabei auftretende Grössenzunahme der Zellen könnte einmal als Arbeitshypertrophie gedeutet werden - wobei es sich um eine reversible reaktive Veränderung handelt. Dieser Meinung ist vor allem KLIMA (99, 100), der diese Zellen daher auch als "Reaktionsformen" bezeichnet. GRUNDMANN hat jedoch im Ablauf abakterieller Entzündungen eine Vermehrung der Follikel- und Sinuslymphozytenvorstufen in Milz und Lymphknoten gefunden. Da nun in der Reifungsfolge der Lymphopoese die Basophilie von Nukleolus und Zytoplasma schrittweise zunehmen, müssten also die jüngeren Elemente weniger basophil sein. Die bei bakteriellen Infektionen auftretenden grossen basophilen Lymphozyten können jedoch auch als "jüngere Arbeitsformen" angesehen werden. Tatsächlich konnten auch die morphologischen Veränderungen, die für einen intensiven Stofftransport vom Nukleolus zum Zytoplasma sprechen, an diesen Zellen nachgewiesen werden.

Zunächst kann einmal gesagt werden:

In der postinfektiösen Lymphozytose treten jüngere funktionsgesteigerte Zellen beider Lymphozytenarten auf!

Zum Verständnis der im peripheren Blut festgestellten Verschiebungen der Lymphozytensysteme nach bakteriellen Infekten seien die Reaktionsabläufe an Lymphknoten, Milz und Thymus bei der abakteriellen Entzündung erwähnt, die von GRUNDMANN beschrieben wurden (49). Er setzte mit Hilfe eines Granulombutels bei der Ratte eine unspezifische Entzündung und untersuchte dann die an den lymphatischen Organen auftretenden Veränderungen. Dabei fand er am Lymphknoten 3 wesentliche Phasen:

1. Zunächst kommt es zu einer raschen Vermehrung der phagozytierenden Sinusendothelien im Lymphflussgebiet sowie der Plasmazellen in den hilusnahen Marksträngen. Die Vermehrung der Plasmazellen hält die ganze Reaktion an
2. Etwa 5 Tage nach Beginn der entzündlichen Reizung kommt es zu einer Hyperplasie der Follikel. In der marknahen Hälfte der Follikel liegen jetzt überwiegend basophile Stammzellen

vom Follikeltyp. Es kommt also zu einer Steigerung der Follikellymphozytopoese, wobei auch neue Follikel gebildet werden.

3. Erst nachdem diese wieder zurückgegangen ist, kommt es zu einer deutlichen Zunahme der Sinuslymphozytopoese, die zu einer Verbreiterung des interfollikulären Gewebes führt. Die Zellen sind dabei diffus angeordnet und niemals als umschriebenes follikelähnliches Knötchen. Das interfollikuläre Gewebe nimmt nun den meisten Raum ein und reicht bis unter die Randsinus, da sich die Follikel bereits wieder weitgehend zurückgebildet haben.

Auch in der Milz werden zeitlich übereinstimmende Befunde erhoben, wobei allerdings die Sinuslymphozytopoese stärker stimuliert wird. Im Thymus, der morphologisch nur aus Follikellymphozyten besteht, findet eine deutliche Vermehrung jüngerer Elemente mit signifikanter Erhöhung der Mitoserate statt, die vor der Follikellymphozytose im Lymphknoten ihren Höhepunkt erreicht.

Da die im peripheren Blut auftretenden Verschiebungen der beiden Lymphozytensysteme nach bakteriellen Infektionen mit den bei der unspezifischen Entzündung erhobenen Befunden übereinstimmen, sollen zunächst die Veränderungen an den lymphatischen Organen diskutiert werden.

Die entzündungsbedingten Lymphknotenschwellungen gelten als Äusserung einer Abwehrfunktion des lymphatischen Gewebes unter Bildung von Schutzstoffen gegen zufließende Toxine. Konnten doch Mc MASTER und KIDD (124), sowie EHRICH (36) und Mitarb. (41, 42, 44) antigenspezifische Antikörper bevorzugt in den regionären Lymphknoten nachweisen und zwar früher und mit höheren Titerwerten als im Blutserum und in anderen Lymphknoten. Histologisch geht dem, wie vor allem BJORNBOE und GORMSEN (20, 21) und FAGRAEUS (51, 52) und EHRICH (44) gezeigt haben, eine erhebliche plasmazelluläre Hyperplasie parallel. Auch in der Milz sind bei Immunisierungsvorgängen vermehrt Plasmazellen angetroffen worden. Auf Grund dieser Befunde werden die Plasmazellen heute als bevorzugte Antikörperbildner angesehen, wofür auch phasen- und fluoreszenzmikroskopische Beobachtungen sprechen.

Die Plasmazellen liegen in den hilusnahen Marksträngen der Lymphknoten, also im Lymphabflussgebiet. An den Sinus werden vorwiegend junge unreife Plasmazellen angetroffen. FAGRAEUS hat deshalb die "ÜBERGANGSZELLEN" als Antikörperbildner angesehen, während die ausgereiften Formen weniger aktiv seien. FAGRAEUS hat ihre Untersuchungen an der Milz immunisierter Kaninchen durchgeführt. Die auf dem Höhepunkt der entzündlichen Reaktion auftretenden lymphoblastischen Formen, die früher als "Monozytoide Lymphozyten" bezeichnet wurden, hat sie als "Transitional cells" zwischen die Retikulumzellen und Plasmazellen eingeordnet. Auf Grund vorwiegend karyometrischer Messungen hat sie GRUNDMANN von der Plasmozytopoese getrennt und hält sie für Vorstufen der Sinuslymphopoese. Er schliesst daraus, dass die Antikörperbildung nicht nur auf plasmazelluläre Vorstufen beschränkt sein soll, sondern dass auch die Sinuslymphozyten daran beteiligt sind. Auch die Lokalisation der Plasmozytopoese in den Marksträngen der Lymphknoten und in der roten Milzpulpa stellt sie in enge Beziehung zur Sinuslymphopoese. Gewisse morphologische Übereinstimmungen - starker Chromatingehalt der Kerne, sehr basophile Nukleolen - das gemeinsame Auftreten in der 3. Phase der abakteriellen Entzündung und die beiden gemeinsame Proliferation nach DOCA-Gaben (bei adrenaletomierten Ratten) lassen den Schluss einer "funktionellen Gemeinschaft" zwischen Plasmozytopoese und Sinuslymphozytopoese, wobei beide vielleicht eine gemeinsame Ausgangsform haben. Beide Systeme mögen an der Bildung der Immunkörper beteiligt sein. Die Follikellymphozyten dagegen bilden ein eigenes, davon weitgehend unabhängiges System.

Während diese Reaktionsabläufe bisher nur an den lymphatischen Organen beschrieben wurden, fehlen noch Untersuchungen der im peripheren Blut bei bakteriellen Infektionen auftretenden Lymphozyten, bei denen die Kernkörperchenstruktur berücksichtigt wurde.

Nur ein kleiner Teil (0.1 - 1%) aller Lymphozyten kreist im Blut. Man nimmt an, dass die Lymphozyten primär Gewebszellen sind, die ihr eigenes Parenchym bilden und zugleich alle anderen Gewebe - mit Ausnahme des ZNS - durchsetzen. Es spricht nun vieles dafür, dass die im Blut kreisenden Lymphozyten nur

fakultative Blutzellen sind, die aus dem lymphatischen Gewebe vorübergehend, wenn auch in konstanter Zahl eingeschwemmt werden, um in wenigen Stunden an anderer Stelle des lymphatischen Systems, ev. eines ganz anderen Organes, eingebaut zu werden.

Nach bakteriellen Infektionen treten in einer ersten Phase - die etwa am 3. Tag nach Fieberbeginn anfängt - vermehrt Follikellymphozyten auf. Diese Vermehrung erreicht etwa am 8. Tag ihren Höhepunkt, um dann langsam wieder abzufallen. Die 2. Phase der Lymphozytenbewegung beginnt am 7. Tag mit dem Anstieg der Sinuslymphozyten und erreicht ihren Höhepunkt am 13. Tag zusammen mit dem Gipfel der Gesamtlymphozytenzahl.

Gleichzeitig sind gesetzmässige Veränderungen der PAS-Aktivität zu beobachten. In der Anfangsphase enthalten beide Lymphozytenarten wenig PAS-positive Substanzen. Die Follikellymphozytose geht mit keiner Zunahme der PAS-positiven Substanzen weder im Gehalt der Einzelzelle noch in der Zahl der PAS-positiven Zellen einher. Mit Einsetzen der Sinuslymphozytose jedoch kommt es parallel mit dem Anstieg der Lymphozyten zu einer deutlichen relativen wie absoluten Vermehrung der PAS-positiven Substanzen in diesen Zellen.

Auffallend ist ausserdem die Grösse der Zellen, sowie ihre Basophilie von Kern und Zytoplasma. Aus diesen Beobachtungen darf auf einen gesteigerten Funktionszustand der im Blut auftretenden Lymphozyten geschlossen werden.

Es stimmen also zeitlich und morphologisch die an den lymphatischen Organen nach einer abakteriellen Entzündung erhobenen Befunde mit den im peripheren Blut nach bakteriellen Infektionen anzutreffenden Veränderungen überein. Die ausgeschwemmten Lymphozyten gelangen wahrscheinlich rasch in das Entzündungsfeld. Welche Aufgabe sie dort erfüllen, ist nach wie vor unbekannt.

Versucht man die im peripheren Blut anzutreffenden Lymphozytenveränderungen nach bakteriellen Infekten zu deuten und dabei den einzelnen Lymphozytentypen besondere Funktionen im Rahmen der bakteriellen Abwehr zuzuordnen, so muss man den Boden der gesicherten Tatsachen verlassen. Es sei daher auf die Schlussbetrachtung verwiesen.

Nachzutragen ist noch, daß im akuten Stadium der

bakteriellen Infektion extrem basophile Zellen auftreten, die sich auf Grund ihrer Nukleolen deutlich von beiden Systemen unterscheiden. Sie werden als "lymphatische Plasmazellen" bezeichnet und wegen ihrer vermehrten polymorphen Nukleolen und ihres blauen Zytoplasmas von den retikulären Plasmazellen getrennt. Allerdings liegen hierbei unterschiedliche Ansichten vor: Während ROHR (159) und UNDRITZ (176) an eine morphologische und funktionelle Einheit der retikulären und lymphatischen Plasmazellen glauben, sind dagegen HEILMEYER (82), TISCHENDORF (173) und HECKNER (78) für eine scharfe Trennung. KLIMA sieht in ihnen lediglich besonders basophile Reaktionsformen. Ob sie überhaupt ein Ergastoplasma besitzen, ist noch nicht klar.

Während BRAUNSTEINER (24) negative Befunde erhielt und sich daher der KLIMAschen Ansicht anschliesst, konnte JORKE (95) den sicheren Nachweis von ausgeprägten Ergastoplasmastrukturen erbringen. Er leitet diese Zellen vom retikulären Anteil des lymphatischen Gewebes ab und unterscheidet

3 Reifungsschritte:

1. grosse basophile Retikulumzellen
2. lymphoide Plasmoblasten
3. lymphatische Plasmazellen

JORKE konnte ausserdem nachweisen, dass diese Zellen in das Exsudat beim REBUCKschen Hautfenster einwandern und dass dann in diesen Zellen tropfige Zytoplasmaabschnürungen zu erkennen sind. Er folgert daraus, dass die Blutplasmazellen neben der Produktion und Speicherung von Eiweiss auch Antikörper aktiv an den Ort des Bedarfes bringen und hier in gezielter Form freisetzen (95).

Auch bei der Methylenblaufärbung unterscheiden sich die lymphatischen Plasmazellen von den retikulären, während in den retikulären niemals Nukleolen dargestellt werden, findet man in den lymphatischen mehrere polymorphe basophile Einschlüsse im Kern. Auf Grund ihres nierenförmigen Kernes und ihrer vermehrten Nukleolen zeigen sie gewisse morphologische Übereinstimmungen mit jüngeren Formen der Sinuslymphozytopoese. Ob sie und wie weit sie mit diesen zusammenhängen, können nur weitere experimentelle Untersuchungen ergeben.

Zusammenfassend kann zunächst einmal gesagt werden:

Die nach bakteriellen Infektionen im peripheren Blut auftretende Vermehrung der Lymphozyten zerfällt in 2 Phasen: eine primäre Follikellymphozytose, die von einer Sinuslymphozytose abgelöst wird. Diese Veränderungen stimmen morphologisch und zeitlich mit den an den lymphatischen Organen erhobenen Befunden überein.

III. Virusinfektionen

Während in der postinfektiösen Heilphase nach bakteriellen Infekten zwar in ihrer Grösse und Basophilie veränderte Lymphozyten angetroffen werden, die man jedoch ohne Schwierigkeiten den beiden Zelltypen zuordnen kann, treten nach Virusinfektionen atypische Zellformen auf, die als "Lymphoidzellen" (95, 166) bezeichnet werden. Sie sind gekennzeichnet durch einen exzentrisch gelegenen ovalen bis nierenförmigen Kern, in dem sich bei der Methylenblaufärbung vermehrt punktförmige Nukleolen und zum Teil auch fenster- und höhlenartige basophile Einschlüsse nachweisen lassen. Das reichlich entwickelte Zytoplasma enthält anfangs viele basophile Granula, später ist es eigentümlich hell. Die Aufhellung beginnt von der Kerneinbuchtung und schreitet soweit fort, dass man schliesslich nur mehr einen exzentrischen Kern und einen schmalen basophilen Zytoplasmasaum antrifft, zwischen denen eine hyaline Zone zu sehen ist (Abb. VI a - c).

Elektronenmikroskopisch findet man ein eher aufgelockertes Chromatin mit Verdichtungen. Im Zytoplasma liegt der schwach ausgebildete GOLGI-Apparat in der Kernbucht, daran schliesst sich die Mitochondrienzone an. Es werden gehäuft Mikrovesikeln und Vakuolen angetroffen (158). In den Zellkernen imponieren die von OSGOOD (147) beschriebenen höhlen- und fensterartigen Gebilde (OSGOOD'sche Fenestrationen). Sie treten jedoch nur anfangs auf, wie es RAILEANU und MUSETEANU (156) beschrieben haben. Dabei konnten sie auch Kernabsplattungen nachweisen, die dann pyknotisch wurden. Diesen Vorgang bezeichneten sie als KARYOVIROTOMIE und führen ihn auf das Eindringen des Virus in den Zellkern zurück - als Zeichen einer

zellulären Virusabwehr. Ausser diesen Gebilden fallen vermehrte punktförmige Nukleolen auf, wie es AYRES (10) bei der Nukleolenfärbung mit Azur- C- Monomethylthionin zeigen konnte. Das vermehrte Auftreten von Nukleolen kann als Zeichen eines gesteigerten Eiweisstoffwechsels angesehen werden. Auch der Nachweis von Vakuolen, Mikrovesikeln und Zytoplasmaabschnürungen unterstützt diese Annahme (158).

Wie häufig diese Zellen beschrieben wurden, geht aus der Vielfalt der Bezeichnungen für sie hervor: "Drüsenfieberzelle", lymphozytoide Zelle" (63), "Lymphoidzelle" (95, 158, 166), "Virozyt" (115), Lymphomonozyt" (82, 83), "lymphatischer Monozyt" (58).

Ihre Abstammung wird von allen Untersuchern in das lymphoretikuläre Gewebe verlegt. DOWNEY führt sie auf Wucherungen des basophilen Retikulums im Lymphknoten zurück, wobei die ausgeschwemmten Zellen erst im Blut unter den dort ungewöhnlichen Bedingungen ihre typische Gestalt ausbilden. Andere Untersucher lokalisieren ihre Bildungstätten in den Marksträngen der Lymphknoten (11), hier speziell in die gewucherten Retikulumzellen (40), in die proliferierenden Sinusendothelien (58), aber auch in die Follikel (58) bzw. Keimzentren (11).

Diese Lymphoidzellen haben gewisse morphologische Gemeinsamkeiten mit den Sinuslymphozyten (eingebuchtete Kerne, vermehrte Nukleolen). Auch ihre Abstammung aus dem Retikulum der Lymphknoten, besonders der intermediären Sinusrandsäume weist auf eine Verwandtschaft zur Sinuslymphopoese hin. Eventuell handelt es sich dabei um frühe Entwicklungsstufen der Sinuslymphopoese, die durch einen abnormen Reiz aus ihrem Verband abgelöst werden, ins Blut gelangen und sich dort zu den oben beschriebenen Zellformen umwandeln.

Die Lymphoidzellen machen im Ablauf eines Virusinfektes auffallende morphologische Veränderungen durch. Während man im akuten Stadium der Erkrankung vorwiegend extrem basophile Elemente antrifft - mit ausgeprägten Nukleolen und basophilen Zytoplasmagranula - woraus auf einen gesteigerten RNS-Stoffwechsel geschlossen werden kann, sind die zu einem späteren Zeitpunkt auftretenden Elemente wesentlich heller und weisen ein schaumiges durchsichtiges Zytoplasma auf. In den basophilen

Zellen werden auch nur selten PAS-positive Granula angetroffen, die "washed cells" sind dagegen stark PAS-positiv. Es muss also in diesen Zellen auch zu Änderungen des Kohlenhydratstoffwechsels gekommen sein.

Die hier angeführten Beobachtungen sind nur an einem relativ kleinen Untersuchungsgut vorgenommen worden. Es sollte zunächst geklärt werden, ob die als Virozyten bzw. Lymphoidzellen bezeichneten Elemente mit den Sinuslymphozyten gleichzusetzen sind, oder ob sie für Virusinfektionen spezifisch sind. Es fehlen daher auch noch genauere Verlaufskurven bei den verschiedenen lymphotropen Virusinfekten. Mehrfach durchgeführte Untersuchungen beim selben Patienten haben jedoch ergeben, dass man im Ablauf von Virusinfektionen innerhalb der dort auftretenden Elemente verschiedene Stadien unterscheiden kann:

a. akutes Stadium:

Unmittelbar vor oder nach dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome findet man im peripheren Blut "jüngere, funktionsgesteigerte Follikellymphozyten" - DOWNEY III, die dann auch im Knochenmark nachgewiesen werden können (115). Ausserdem findet man sehr basophile Lymphoidzellen. Die grossen Follikellymphozyten treten jedoch nur sehr kurzfristig auf. Da sie im allgemeinen 2 relativ polymorphe Nukleolen, sowie ein sehr basophiles Zytoplasma aufweisen, zeigen sie Veränderungen, wie sie auch bei den Lymphoidzellen angetroffen werden. Wie bereits erwähnt, scheinen zwischen den Sinuslymphozyten und den Lymphoidzellen gewisse Gemeinsamkeiten zu bestehen - vergleicht man nun die Follikellymphozyten mit den oben beschriebenen Zellen, so könnte für sie auch eine "lymphoide Entartung" diskutiert werden: Ein pathologischer Reiz trifft auf das follikellymphopoetische Gewebe, führt dort zur Ablösung jüngerer Vorstufen, die dann vorübergehend im Blut und auch im Knochenmark auftreten.

b. Subakutes Stadium:

Rückgang der anfänglich plasmazellulären und stammzellähnlichen Gebilde. Abblassung des Zytoplasmas, Zunahme der PAS-Granula. Schliesslich treten vermehrt "washed cells" auf.

c. Postinfektiöses Stadium:

Die sehr zerfliesslichen Lymphoidzellen werden von Sinuslymphozyten abgelöst, die sich nicht von den bei der postinfektiösen Lymphozytose nach bakteriellen Infekten auftretenden polynukleolären Zellen unterscheiden.

Während bei der infektiösen Mononukleose, Virushepatitis, Varizellen und Masern stets Lymphoidzellen nachgewiesen werden konnten, traten bei den hier untersuchten Fällen von Virusmeningitis und Parotitis epidemica keine abnormen polynukleolären Zellen auf. Der Grund hierfür ist, dass diese Untersuchungen jeweils zu einem Zeitpunkt vorgenommen wurden, zu dem entweder noch keine Lymphoidzellen auftraten (Virusmeningitis) oder bei dem sie bereits von den Sinuslymphozyten abgelöst wurden (Parotitis epidemica). Von anderen Untersuchern sind jedoch im subakuten Stadium beider Erkrankungen atypische Mononukleäre beschrieben worden (167).

Es konnte gezeigt werden, dass bei allen Virusinfektionen bei denen im peripheren Blut eine "lymphoide Reaktion" auftritt, jeweils die gleichen Lymphoidzellen nachweisen. Es bestehen also zwischen einem Mononukleoseblutbild und z.B. einer Virushepatitis bei dem entsprechenden Zeitpunkt der Erkrankungen nur quantitative Unterschiede zwischen den dort auftretenden Zellen, wobei jedoch bei der Mononukleose wesentlich mehr Lymphoidzellen angetroffen werden.

Die Lymphoidzellen treten also nur bei Virusinfektionen, nicht jedoch bei bakteriellen Infektionen auf. Diese Befunde stehen im Widerspruch zu den Untersuchungen von JORKE (95) und KLIMA (99, 100), die diese Zellen auch bei postinfektiösen Lymphozytosen und nach allergischen Reaktionen beschrieben haben. JORKE hat als Kriterium der Lymphoidzellen polymorphe, vermehrte grosse Nukleolen, einen aufgelockerten Kern und eine Vermehrung der Mitochondrien angegeben. Er berücksichtigte jedoch nicht die Sinuslymphozyten. In den bei der postinfektiösen Lymphozytose nach bakteriellen Infekten auftretenden Sinuslymphozyten findet man gleichfalls vermehrte, zum Teil auch vergrösserte Nukleolen, ferner eine Zunahme der basophilen Granula im Zytoplasma, wobei es sich im wesentlichen um

Mitochondrien handelt. Die bei den Virusinfektionen auftretenden Lymphoidzellen unterscheiden sich von den Sinuslymphozyten durch ihre exzentrischen Kerne und die OSGOOD'schen Fenestrationsen. Die basophilen Zytoplasmagranula sind hier auch fächerartig angeordnet. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass die Untersuchungen bei den bakteriellen Infektionen nur an komplikationslos verlaufenen Fällen durchgeführt wurden; es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass es bei septisch verlaufenden Infektionen und eventuell auch bei allergischen Reaktionen nicht doch zum Auftreten zumindest ähnlicher Elemente im peripheren Blut kommt. Vorerst jedoch kann festgehalten werden: Bei den bei Virusinfektionen mit lymphoiden Reaktionen auftretenden atypischen Mononukleären handelt es sich um polynukleoläre Elemente, die auf Grund ihrer Morphologie und ihrer Abstammung den Sinuslymphozyten nahestehen. Sie machen im Ablauf der Erkrankung bemerkenswerte morphologische und wahrscheinlich auch funktionelle Veränderungen durch. Die Frage nach ihrer Bedeutung muss vorerst offen bleiben. Ob sie als Fehlbildungen des RHS bei abnormen Reizen anzusehen sind oder ob ihnen eine besondere funktionelle Bedeutung zukommt, kann nur in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

IV. Lymphatische Systemerkrankungen

A. Chronische lymphatische Leukämie

=====

Bei 21 Patienten mit chronischer Lymphadenose wurde stets eine extreme absolute und relative Vermehrung der Follikellymphozyten gefunden, die mit einer deutlichen Steigerung der PAS-positiven Substanzen in diesen Zellen einherging. Auch GRUNDMANN (73) konnte das Überwiegen der Follikellymphozyten bei 15 Lymphadenosen zeigen. Die chronische Lymphadenose ist also eine FOLLIKELLYmphadenose.

Die dabei auftretenden Zellen weichen wegen ihrer vermehrten Nukleolen häufig von den normalen Follikellymphozyten ab. Die Kernkörperchen - meist 2 - 3, sind durch einen scharfen

Rand deutlich von dem Karyoplasma abgesetzt. Sie unterscheiden sich dadurch von den mehr punktförmigen Verdichtungen der Sinuslymphozyten. Auch der runde Kern, der fast nie eingebuchtet ist und der auffallend schmale Zytoplasmasaum unterstreichen ihre Zugehörigkeit zu den Follikellymphozyten. Die Sinuslymphozyten sind immer relativ, häufig auch absolut vermindert.

Ganz vereinzelt werden auch Lymphoidzellen angetroffen. Darauf hat bereits BICHEL (19) hingewiesen, der einen Fall von chronischer Lymphadenose erwähnte, in dessen Anfangsstadien zunächst eine typische lymphoide Reaktion vorhanden war, die dann jedoch durch das für die Lymphadenose typische Blutbild ersetzt wurde. Diese Beobachtung könnte vielleicht etwas die Annahme unterstützen, dass die lymphatische Leukämie auch beim Menschen durch Viren bedingt sein kann.

Die Zunahme des PAS-Gehaltes der Lymphozyten bei der chronischen lymphatischen Leukämie ist mehrfach beschrieben worden (7, 103, 142). Es sollen jedoch Unterschiede zwischen den durch die PAS-Färbung histochemisch nachgewiesenen Glykogenwerten und dem chemisch nachweisbaren Glykogen bestehen, wie es neuerdings LEIKIN und Mitarb. (113) bei der lymphatischen Leukämie zeigen konnten. Dabei lagen die Werte des chemisch nachweisbaren Glykogens niedriger als die des histochemischen. Sie schlossen daraus, dass durch die PAS-Färbung bei der Lymphadenose auch andere Substanzen als Glykogen erfasst werden. DAMASHEK (142) hat die Zunahme der PAS-positiven Substanzen als Zeichen einer allgemeinen Stoffwechselsteigerung angesehen. So konnten auch hier bei der postinfektiösen Lymphozytose nach bakteriellen und Virusinfektionen gesteigerte PAS-Werte gefunden werden. Die Erhöhung des PAS-Scores ist also kein verlässliches Zeichen bei der Fragestellung, ob es sich um einen benignen oder malignen Prozess handelt.

Bei der chronischen Lymphadenose wird häufig eine Hypogammaglobulinämie angetroffen, die für die Anfälligkeit der Patienten gegenüber chronisch verlaufenden bakteriellen Infekten verantwortlich gemacht wird. Von den hier untersuchten Fällen wiesen 12 eine zum Teil erhebliche Ver-

minderung der elektrophoretisch nachweisbaren Gammaglobuline auf. Bei 4 Patienten konnte die Trias: Lymphadenose, Hypogammaglobulinämie und chronisch rezidivierender Infekt nachgewiesen werden.

Für die Infektanfälligkeit können verschiedene Ursachen verantwortlich gemacht werden:

a. humorale Abwehrschwäche

b. Störungen der zellulären Abwehr.

ad a. Nicht jede Verminderung der Gammaglobuline muss mit einer Verminderung der zirkulierenden Antikörper einhergehen (12). Die humorale Abwehrschwäche könnte auf einer leukämischen Umwandlung der Antikörperproduzierenden Zentren beruhen. Kommt es doch bei der chronischen Lymphadenose zur Aufhebung der normalen Struktur von Lymphknoten und Milz, die zu einer Verdrängung des plasmazytopoetischen und sinuslymphozytopoetischen Gewebes führt. Damit liesse sich auch die Verminderung der Sinuslymphozyten in der Peripherie erklären. Die Abnahme der immunoglobulinbildenden Zellen äussert sich klinisch als Antikörpermangelsyndrom (AMS). BARANDUN (12) hat es als symptomatische Form des AMS bei lymphatischen Erkrankungen bezeichnet.

ad b. Infektanfälligkeit durch Verminderung der zellulären Abwehr.

1. Granulozytopenie

Man findet zwar immer eine relative Verminderung der Granulozyten, die absoluten Werte sind bei den meist sehr hohen Leukozytenwerten jedoch normal - ob die hierbei auftretenden Granulozyten funktionell verändert sind, ist zur Zeit noch unbekannt. Wahrscheinlich wird man die relative Granulozytopenie nicht für die verminderte zelluläre Abwehr verantwortlich machen können.

2. Veränderungen der Lymphozyten

Seit der Entdeckung der "Allergie vom verzögerten Typ" durch LANDSTEINER und CHASE (105) weiss man, dass dieses Phänomen an Lymphozyten gebunden ist. Es konnte nun gezeigt

werden, dass diese Allergie für verschiedene Virus- und Pilz-erkrankungen von Bedeutung ist (24). Neben der humoralen Abwehr gibt es also auch eine zelluläre, die lymphozytenabhängig ist.

Da die Lymphozyten bisher nur als einheitlicher Zelltyp angesehen wurden, schrieb man die zelluläre Insuffizienz einer leukämischen Umwandlung der Zellen zu. Tatsächlich konnten mit der Methylenblaufärbung morphologische Veränderungen der Kernkörperchen gezeigt werden. Andererseits jedoch existieren 2 morphologisch unterschiedliche Lymphozytentypen. Da beide Lymphozytentypen im Ablauf bakterieller Infektionen zeitlich getrennt auftreten, werden für sie verschiedene Funktionen in der Infektabwehr angenommen.

Hypogammaglobulinämie und bakterielle Infektionen sind bei der chronischen Lymphadenose nicht selten. Es wird daher vermutet, dass für die Infektanfälligkeit nicht nur die Verminderung der humoralen Antikörper verantwortlich ist, sondern dass sie ebenfalls durch eine Insuffizienz der zellulären Abwehrmechanismen der Lymphozyten bedingt ist.

Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass unter der Diagnose einer chronischen lymphatischen Leukämie heute wahrscheinlich verschiedene Erkrankungen mit einer Proliferation des lymphatischen Gewebes zusammengefasst werden. Genauere Untersuchungen haben gezeigt, dass man dabei mindestens 2 Gruppen unterscheiden muss. So findet man Patienten mit hohen Leukozytenwerten, einer stark beschleunigten Blutsenkungsgeschwindigkeit und einem sehr raschen Verlauf. Es werden jedoch auch Fälle beschrieben, bei denen neben niedrigen Leukozytenwerten auch eine normale Blutsenkungsgeschwindigkeit gefunden wurde und die seit Jahren nahezu symptomfrei sind. GRUNDMANN (73) konnte einen derartigen Fall mit einer schleichenden Lymphadenose genauer untersuchen. Dabei überwogen echte Sinuslymphozyten im peripheren Blut bei einer nur geringen Erhöhung der peripheren Leukozytenwerte auf $20\ 000 / \text{mm}^3$.

B. LYMPHOSARKOM

=====

Beim Lymphosarkom findet man eine zumindest relative Vermehrung

der Sinuslymphozyten, die mit einer erheblichen Erhöhung der PAS-Werte einhergeht.

Auch GRUNDMANN konnte bei 3 Fällen das Auftreten einer Sinuslymphozytose nachweisen (35 %, 49 %, 49 %). Diese Sinuslymphozytose beim Lymphosarkom mit normalen oder leicht erhöhten Leukozytenwerten ist differentialdiagnostisch wichtig. So kann man damit ein Lymphosarkom (Sinuslymphozytose) von einer aleukämischen chronischen Lymphadenose unterscheiden (Follikellymphozytose), sofern es sich nicht um einen der zuvor beschriebenen relativ gutartigen Fälle von "chronischer lymphatischer Leukämie" handelt, bei denen gleichfalls eine Sinuslymphozytose angetroffen wird.

C. LYMPHOGRANULOMATOSE

=====

Die Ursache der Lymphogranulomatose ist unbekannt. Sie nimmt eine Zwischenstellung zwischen den reaktiven und neoplastischen Reaktionen ein. Die klinischen Allgemeinerscheinungen mit dem häufigen Fieber und der Dysproteinämie entsprechen eher einer Entzündung. Auch die Histologie deutet zumindest im granulomatösen Stadium eher auf ein entzündliches Geschehen hin. Genauere anamnestische Überprüfungen von Lymphogranulomkranken haben ergeben, dass der Erkrankung häufig langdauernde chronische Infekte (TBC) vorausgehen, die dann zur Auslösung der Erkrankung beigetragen haben (17). So ergibt sich die Frage, ob nicht eine überschüssige Abwehr zu den granulomatösen Veränderungen führt. So sieht auch KLIMA (98) die STERNBERG-schen Riesenzellen als reaktive Umwandlung der lymphatischen Elemente an.

Diese Gesichtspunkte sollen zu den im peripheren Blut auftretenden Veränderungen herangezogen werden:

Zunächst fällt eine Lymphopenie auf. Bei der Lymphozytendifferenzierung wird eine relative Vermehrung der Sinuslymphozyten angetroffen, die Follikellymphozyten sind dagegen relativ und absolut vermindert. Bei 2 Patienten, deren Leukozytenwerte normal waren, findet man normale Verhältnisse bei den Follikellymphozyten, die Sinuslymphozyten sind dagegen vermehrt. Man findet hier eine Sinuslymphozytose, die sich

morphologisch nicht von der bei der postinfektiösen Lymphozytose auftretenden Vermehrung der polynukleolären Zellen unterscheidet. Unter diesen Gesichtspunkten kann man auch die Verteilung der Lymphozytentypen bei den lymphopenischen Patienten damit vergleichen, man findet also auch eine Sinuslymphozytose - allerdings auf niedrigerem Niveau.

Die Ursache der Lymphopenie ist vorerst noch unbekannt. Die Tuberkulinempfindlichkeit ist beim M. Hodgkin herabgesetzt. Nach LANDSTEINER und CHASE soll sie lymphozytenabhängig sein. Es liegt daher nahe, diese Abnahme mit der Lymphopenie in Zusammenhang zu bringen.

Ob die Lymphopenie allein für die herabgesetzte Allergie vom verzögerten Typ verantwortlich ist oder ob bei der Lymphogranulomatose auch funktionell veränderte Lymphozyten für die verminderte Reaktion verantwortlich sind, müssen weitere Untersuchungen ergeben. Immerhin konnten auch bei der Methylenblaufärbung veränderte Follikellymphozyten (mit kreisrundem, blauem, vakuolisiertem Zytoplasma) nachgewiesen werden. Es könnten auch die vorausgehenden, länger anhaltenden Infekte das sinuslymphopoetische Gewebe zur Bildung minderwertiger Sinuslymphozyten veranlassen.

Auf Grund dieser Vermutung erscheint es jedoch nötig, das Krankheitsbild der Lymphogranulomatose im Rahmen der Gesamtfunktion des lymphatischen Systemes, d.h. also in erster Linie unter Berücksichtigung von humoralen und zellständigen Antikörpern zu sehen, wie es vor allem BEGEMANN gefordert hat (17).

E. SCHLUSSBETRACHTUNG

=====

Mit der Nukleolarfärbemethode nach STOCKINGER und KELLNER kann man in normalen menschlichen Blutaussstrichen zwei Arten von Lymphozyten unterscheiden: Ein Typ enthält einen grossen, scharf begrenzten Nukleolus, der andere mehrere in unregelmässiger Verteilung im Kernraum. Beide Typen kommen in konstanten Relationen vor. Bei 50 Gesunden (25 Männern und 25 Frauen) wurden folgende Werte ermittelt:

78 % Follikellymphozyten

17 % Sinuslymphozyten

5 % der Lymphozyten konnten auf Grund mechanischer Alterationen nicht in die beiden Systeme eingeordnet werden. Übergänge zwischen beiden Formen konnten niemals nachgewiesen werden. Der mögliche Einwand, dass die sich im wesentlichen auf die unterschiedliche Nukleolarstruktur stützende GRUNDMANN'sche Einteilung mehr oder weniger zufällig und daher prinzipiell unmöglich sei, ist sicherlich nicht berechtigt. Weiss man doch aus einer Reihe allgemeinzytologischer Untersuchungen, dass die Bildung der Kernkörperchen auf das Engste mit den chromosomalen Gegebenheiten der einzelnen Zellen verknüpft und daher für den morphologischen Zellcharakter typisch sind (1, 2, 28, 29). So konnte auch GRUNDMANN (70) entsprechende Funktionsstadien der Lymphozyten erhalten, aber niemals dabei eine Umwandlung des grossen Hauptnukleolus in mehrere kleine beobachten. Weiterhin ist das konstante Zahlenverhältnis zwischen Follikel- und Sinuslymphozyten beim Gesunden ein Hinweis darauf, dass die beiden Lymphozytentypen aus verschiedenen Zellreihen hervorgegangen sind.

In diesem Zusammenhang ist die Feststellung wichtig, dass Lebenszeit-Untersuchungen mit radioaktiven Isotopen ebenfalls zu der Annahme geführt haben, dass es zwei verschiedene Lymphozytentypen geben müsse, von denen der erste eine überraschend lange mittlere Lebensdauer von 100 - 200 Tagen, der zweite aber nur eine solche von 3 - 4 Tagen hat. Die langlebigen Zellen hatten einen Anteil von etwa 80 %, die kurzlebigen von 20 % aller Lymphozyten des peripheren Blutes (50, 67, 76, 149).

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die Sinuslymphozyten stärker PAS-positiv sind als die Follikellymphozyten. Daraus kann einmal geschlossen werden, dass beide Zellarten dem lymphatischen System angehören! Eine Zunahme der PAS-Werte wird im allgemeinen auf eine Kohlenhydrat-Stoffwechselsteigerung bei verstärkten lymphatischen Proliferationen zurückgeführt (142). So kann auch hier der höhere PAS-score der Sinuslymphozyten auf eine gesteigerte Proliferation der Sinuslymphozyten zurückgeführt werden, die durch eine kürzere Lebensdauer bedingt sein kann. Damit liegt die Vermutung nahe, dass die Sinuslymphozyten mit dem kurzlebigen Typ identisch sind.

Unabhängig von den oben angeführten Ergebnissen gelang es bei der zytoenzymatischen Darstellung der unspezifischen Esterasen wiederum zwei Lymphozytentypen zu differenzieren. Der als Typ I bezeichnete Lymphozyt enthielt nur wenig Esterase oder war Esterase-negativ, der Typ II war deutlich positiv. Das Zahlenverhältnis Typ I : Typ II lag bei 64,8 % : 27,9 %. 7,3 % der Lymphozyten waren in keine der beiden Gruppen einzuordnen (162). Vielleicht könnte hier auch die Feststellung angeführt werden, dass bei früheren Untersuchungen der Lymphozyten (16) etwa 1/3 der Zellen im panoptischen Präparat Granula im Zytoplasma aufwiesen. Granulierte Lymphozyten wurden bei Stress-Situationen, ferner nach bakteriellen und Virusinfekten vermehrt, bei der Lymphadenose dagegen vermindert angetroffen. Schliesslich seien die PAPPENHEIM schen Beobachtungen erwähnt, wonach bereits bei der panoptischen Färbung Lymphozyten mit grober Kernstruktur ("echte L.") von solchen mit feiner Innenzeichnung sowie mehreren Nukleolen ("Lymphoidozyten") unterschieden wurden (150). Wenn auch die erwähnten, mit den verschiedensten Untersuchungsmethoden gewonnenen Ergebnisse immer wieder auf zwei verschiedene Lymphozytenreihen hinweisen und sich auch stets gleiche oder sehr ähnliche Zahlenverhältnisse der beiden Lymphozytentypen zueinander im Blut des Gesunden ergeben, so ist bisher keineswegs der Beweis für die Identität der mit den einzelnen Methoden festgestellten Lymphozytenformen erbracht. Hier werden erst weitere Untersuchungen Klarheit schaffen müssen!

Es sollen nun die bisher bekannten morphologischen Unterschiede sowie das Vorkommen der beiden Lymphozytenarten bei den untersuchten Krankheitsgruppen zusammengefasst werden:

A. MORPHOLOGIE

	FOLLIKELL.	SINUSL.
1. Kern	rund locker 1 Nukleolus	häufiger eingebuchtet homogener mehrere, punktförmige N.
2. Zytoplasma	schmaler	stärker ausgebildet
<u>Mitochondrien:</u>	+	++
	instabil	stabil
<u>PAS:</u>	+	+ - ++

B. VORKOMMEN

	FOLLIKELL.	SINUSL.
1. Abakterielle Entzdg. II	++	
Abakterielle Entzdg. III		++
2. Bakterielle Entzdg. I	++	
Bakterielle Entzdg. II		++
3. Virusinfektionen		
a. akutes Std.	++	
b. postinfekt. Std.		++

4. Lymphat. Systemerkrankgn.

a. Lymphadenose	+++	
b. Lymphosarkom	++	+++
c. Lymphogranulomatose	+	++
d. Agammaglobulinämie	-	+

Die Zellformen haben innerhalb des lymphatischen Gewebes bestimmte Prädisloktionsorte. So treten die makronukleolären Lymphozyten gehäuft in den Follikelrandsäumen sowie im interfollikulären Gewebe der Lymphknoten auf, während die mikronukleolären Elemente an deren intermediären Sinusrandsäumen und zumindest bei jüngeren Individuen in der roten Milzpulpa angetroffen werden. Die im Thymus auftretenden Elemente sollen ausschliesslich dem makronukleolären Typ angehören.

Als Orte der Lymphozytenreifung gelten seit FLEMMING (1885) (56) vor allem die Zentren der Lymphfollikel ("Keimzentren"). Gegen die Ausschliesslichkeit dieser Ansicht sprachen die Beobachtungen, dass Mitosen auch an anderen Stellen des lymphatischen Gewebes wie in der roten Milzpulpa und in den Marksträngen der Lymphknoten regelmässig auftreten (33, 37). Da damit die alte Vorstellung von der auf die Keimzentren beschränkten Lymphozytenbildung aufgegeben werden musste, schob sich erneut die These in den Vordergrund, wonach die Follikelzentren unabhängig von der Lymphozytopoese als "Reaktionszentren" (81, 85) der Abwehr dienen sollten. Nach WHITE (179) und COTTIER (32) sollen die hellen Zentren jedoch nur als Folge anamnестischer Reaktionen und nicht bei der primären antigenen Stimulation gebildet werden. Die neuesten autoradiographischen Untersuchungen von FLIEDNER und Mitarb. (57) schliessen eine Lymphozytenbildung in den Malpighischen Körperchen der Rattenmilz aus. Während FLIEDNER die in der Umgebung der Zentren auftretenden kleinen Lymphozyten als einen Teil des Lymphozytenspeichers ansieht, sollen sie nach SCHWARZ (163) nicht in zentrifugaler sondern zentripetaler Wanderung sein, d.h. also von aussen in die Follikel einwandern. Auch GRUNDMANN (74) hat neuerdings darauf hingewiesen, dass es viele Follikel, ja normale Milzen

gibt, deren helle Zentren keinerlei lymphoblastische Aktivität aufweisen. Allerdings sollen die Follikelzentren der Milz bei Jugendlichen und bei jüngeren Tieren an der Lymphozytopoese beteiligt sein. Man wird wohl die Lymphfollikel der Milz nicht mit den Lymphknotenfollikeln als Ganzes vergleichen können, da die Follikel der Milz stets die gleiche zelluläre Zusammensetzung aufweisen, während die Follikel der Lymphknoten voneinander weitgehend unabhängigen zytoblastischen Bedingungen zu unterliegen scheinen.

Während topische Beziehungen der beiden Lymphozytenformen zu ihren Prädilektionsorten als gesichert angesehen werden dürfen, kann die Frage nach den genetischen Beziehungen der makro nukleolären Lymphozyten zu den Follikeln nur durch weitere experimentelle Untersuchungen geklärt werden.

Grosse Aufmerksamkeit wurde der Sonderstellung des Thymus gegenüber den anderen lymphatischen Organen zugewendet. Wesentliche morphologische Unterschiede ergeben sich aus der epithelialen Organstruktur und dem Fehlen von Keimzentren. Besonderes Interesse haben die Mitteilungen von KINDRED (97) gefunden, wonach im Thymus auch die kleinen Lymphozyten eine nachweisbare Mitoseaktivität aufweisen. Die Frage der Identität von Thymuslymphozyten und peripheren Lymphozyten war Gegenstand mancher Kontroverse (s. YOFFEY und COURTICE, 1956, (182)). Die Thymuslymphozyten unterscheiden sich morphologisch nicht von den Follikellymphozyten (69). Bei jungen Tieren sollen sie mehr Glykogen enthalten (170). Auch in der Zellkultur zeigen sie die für die Lymphozyten charakteristischen Bewegungen (86). Gegenüber den peripheren Lymphozyten unterscheiden sie sich jedoch in ihrem funktionellen Verhalten (141):

1. Sie sind teilungsfähiger.
2. Sie sind gegenüber ionisierenden Strahlen, gewissen Cancerogenen und Steroidhormonen empfindlicher.
3. Sie werden von Isoimmunseren weniger angegriffen.
4. Sie nehmen keinen direkten Anteil an der Reaktion gegenüber Fremdartigen.
5. Sie sind bei der adoptiven Immunisierung und in "Graft versus HOST"-Reaktionen weniger aktiv.

6. Sie scheinen für die leukämische Transformation empfindlicher zu sein.

Andererseits gestatten das Verhalten des Thymus in Phasen der Regeneration und die Anhaltspunkte für die Auswanderung der Thymuslymphozyten nach der Peripherie die Annahme, dass zwischen den beiden Zelltypen keine fundamentalen Unterschiede bestehen, sondern dass die funktionellen Eigenschaften der lymphatischen Elemente des Thymus durch spezifische Terrainfaktoren bedingt sind.

Es mehren sich die Stimmen, dass der Thymus zumindest bei jungen Tieren der Hauptbildungsort der Lymphozyten ist (97,3). So hat BEARD bereits 1900 aus den Terminen des Erstauftretens von Lymphozyten in den Organen des retikulo-endothelialen Systems den Schluss gezogen, dass diese Organe vom Thymus aus besiedelt werden (15). Bereits im 2. Schwangerschaftsmonat werden dort Epithelzellen unter dem Einfluss des umgebenden Bindegewebes in kleine Lymphozyten umgewandelt (8). Während der Entwicklungsperiode wird im Thymus die weitaus höchste Quote aller Lymphozyten gebildet. Er hat die höchste Mitoserate, die höchste Lymphozytenproduktion und den höchsten Gehalt an DNS (4, 133, 140). Bei der Geburt ist er das weitaus grösste lymphatische Organ des Körpers. Die Zellzahl steigt während der ersten beiden Lebenswochen durch Vermehrung kleiner Rundzellen und Transformation in kleinere lymphatische Zellen, die ihrerseits zu intensiver Teilung befähigt sind, auf das 32-fache an, bleibt dann bis zur 6. Lebenswoche konstant, um darauf langsam wieder abzufallen (9).

LEBLOND und SAINTE-MARIE (111) schlossen auf Grund ihrer Untersuchungen, dass die in der Thymusrinde gebildeten Lymphozyten via Medulla in die Blutbahn übergehen. Allerdings ist es immer noch nicht geklärt, ob die Thymuslymphozyten überhaupt die Blutbahn erreichen. Es gibt zur Zeit noch keinen direkten Beweis dafür, wohl aber eine Reihe mehr oder weniger schwerwiegender Indizien:

1. Es ist verschiedentlich berechnet worden, dass der Thymus weit mehr Lymphozyten produziert, als für sein eigenes Wachstum erforderlich wäre (3, 97). Aus dieser Diskrepanz

wurde gefolgert, der Thymus leiste einen zellulären Beitrag am Wachstum der Lymphknoten.

2. Die Lymphknoten, die ein Thymustransplantat drainieren, sind stets grösser als die entsprechenden der anderen Körperseite, ohne dass ihr mitotischer Index erhöht wäre (132).
3. Weitere Befunde wurden unter Verwendung von Chromosomen-Marker-Techniken erhoben. Wurden Mäuse bei der Geburt thymektomiert und kurz darauf mit einem markierten Thymus versehen, so fanden sich später unter den mitotischen Zellen der Milz und Lymphknoten solche, die dem implantierten Thymusgewebe entstammten (77, 138, 139).

Während also bis heute noch nicht endgültig bewiesen werden konnte, dass Lymphozyten der Thymus verlassen, muss die Existenz einer oder mehrerer azellulärer Thymusfaktoren als gesichert angesehen werden. Auszüge vom Thymus mit physiologischer NaCl erzeugten nach Injektionen in Babymäusen eine vorübergehende Lymphozytose (128, 129, 130). METCALF postulierte die Existenz eines spezifischen, Lymphozytose stimulierenden Faktors (LSF), der von den retikulo-epithelialen Strukturen des Marks gebildet würde. Dieser Faktor wurde gleichfalls im normalen Blut nachgewiesen und fand sich in erhöhter Konzentration im Thymus und Blut hochleukämischer Mäusestämme und von Patienten mit lymphatischer Leukämie. Auch neuere Untersuchungen an thymektomierten Mäusen haben die Existenz eines humoralen Faktors gesichert (148). So verhinderten Thymusläppchen in Diffusionskammern das sonst nach Thymektomie auftretende "Auszehrsyndrom", wenn auch die Lymphozytenzahl im Blut und in den lymphatischen Organen nicht die Norm erreichte.

Interessant ist, dass eine thymusunabhängige Lymphopoese auch im thymektomierten Tier weitergeht (131). Da bei den bisher angeführten Untersuchungen die Lymphozyten stets als einheitlicher Zelltyp aufgefasst wurden, fand die Nukleolarstruktur dieser Zellen keine besondere Berücksichtigung. Die im Thymus auftretenden Lymphozyten sollen nach GRUNDMANN (69) mit den Follikellymphozyten identisch sein. Wenn nun der Thymus einen zellulären Beitrag zur Lymphopoese leistet, dann

kann es sich nur um die makronukleolären Zellen handeln. Die nach einer Thymektomie noch anzutreffende Bildung von Lymphozyten könnte dann auf einer thymusunabhängigen Sinuslymphopoese beruhen. Allerdings muss der experimentelle Nachweis für diese Hypothese noch erbracht werden.

Möglichkeit der Umwandlung von Lymphozyten in andere Zellen =====

1. Umwandlung in Stammzellen

PAPPENHEIM (151) hatte noch die Lymphozyten als eigentliche Stammzellen betrachtet, doch hat sich auf Grund der Arbeiten von NAEGELI (145) und vielen anderen im Bereich der klinischen Hämatologie die Unabhängigkeit der myeloischen von den erythropoetischen Stammzellen durchgesetzt. In der letzten Zeit sind allerdings Beobachtungen bekannt geworden, die eine Umwandlung von Lymphozyten in Vorformen der Erythropoese für möglich erscheinen lassen. So weiss man, dass nach Röntgenbestrahlung mit tödlichen Dosen bei Mäusen eine Markaplasie mit darauffolgender Agranulozytose, Thrombopenie und Anämie verhindert werden kann, wenn man entweder die Milz während der Bestrahlung abschirmt oder nach der Bestrahlung Milzzellen injiziert (93). Diese Zellen setzen sich in den blutbildenden Organen sowie im Lymphknoten und im Thymus fest (13) und regenerieren diese Organe innerhalb einiger Tage. Die Identität der wirksamen Zellen ist zur Zeit noch ungeklärt. Es handelt sich um grosse mononukleäre Elemente, die offenbar als mobile Stammzellen fungieren und sich nach den herkömmlichen morphologischen Kriterien nicht von den mittelgrossen oder grossen Lymphozyten unterscheiden (22). BRAUNSTEINER (25) glaubt nicht, dass es sich um echte Lymphozyten handelt, sondern dass hier eine rein morphologische Ähnlichkeit vorliegt. Diese Zellen sollen bereits unter physiologischen Bedingungen im strömenden Blut vorkommen. Sie können H_3 -THYMIDIN einbauen. Nach CRONKITE und Mitarb. (22) stellen sie einen POOL primitiver pluripotenter Zellen dar, die sich im KM, in der Milz und in den Lymphknoten nachweisen lassen. Eine Stellungnahme zu diesem Problem kann im Rahmen dieser Arbeit nicht geleistet werden.

2. Umwandlung in Plasmazellen

Durch die Entdeckung des Ergastoplasmas kann man Lymphozyten und Plasmazellen streng unterscheiden (25). Zellen mit ausgeprägtem Ergastoplasma synthetisieren und sezernieren spezifische Proteine. Lymphozyten weisen ein derartiges endoplasmatisches Retikulum niemals auf. Über die Einordnung der sogen. "lymphatischen Plasmazellen", die bei Virusinfektionen und - wie bereits erwähnt - auch in der akuten Phase von bakteriellen Infekten im Blut vermehrt angetroffen werden, bestehen unterschiedliche Ansichten. Während ROHR (159) und UNDRITZ (176) an eine morphologische und funktionelle Einheit der retikulären und lymphatischen Plasmazellen glauben, sind dagegen HEILMEYER (82), TISCHENDORF (173) und HECKNER (78) für eine scharfe Trennung. KLIMA (101) sieht in ihnen lediglich besonders basophile lymphatische Reaktionsformen. Ob sie überhaupt ein Ergastoplasma besitzen, ist noch nicht klar. Während BRAUN-STEINER (25) negative Befunde erhielt, glaubt JORKE (94) ein Ergastoplasma nachweisen zu können. Er leitet sie vom retikulären Anteil des lymphatischen Gewebes ab und unterscheidet 3 Reifungsschritte: Grosse basophile Retikulumzellen, lymphoide Plasmoblasten und lymphatische Plasmazellen. Er konnte sie ebenfalls im Hautfenster nachweisen, wobei in ihnen tropfige Zytoplasma-Abschnürungen zu erkennen waren. So folgert er daraus, dass die Blutplasmazellen neben der Produktion und Speicherung von Eiweiss auch Antikörper aktiv an den Ort des Bedarfs bringen und hier in gezielter Form freisetzen.

Bei neueren Untersuchungen an Zellkulturen in Diffusionskammern von Lymphknoten-, Milz-, Thymuszellen, Zellen aus der Zysterna Chyli sowie Blutlymphozytensuspensionen sollen zahlreiche Übergangsformen zwischen den Lymphozyten und Plasmazellen auftreten (90). Wie dabei angetroffenen Elemente sind durch einen hellen Kern, balkenförmiges Chromatin sowie mehrere prominente Nukleolen gekennzeichnet. Nach AG - Zusatz sollen bei 5 % dieser Zellen AK nachweisbar sein. Zwischen diesen Zellen, den nach bakteriellen und Virusinfektionen auftretenden Blutplasmazellen sowie den Vorstufen der Sinuslymphozyten bestehen auffallende morphologische Gemeinsamkeiten. Es scheint also unter bestimmten Bedingungen ein Teil

der Lymphozyten eine immunologische Aufgabe zu erfüllen, die in der AK - Bildung gipfelt, ohne dass dabei der Weg über die typischen Plasmazellen verläuft. Eine genaue Klärung dieser Befunde, insbesondere der Rolle der Sinuslymphozyten in diesem Zusammenhang können nur weitere experimentelle Untersuchungen ergeben; zumal für die oben mitgeteilten Befunde berechnete Einwände bestehen: es enthalten ja die blutbildenden Gewebe neben den kleinen Lymphozyten alle möglichen Zellen. Auch die Herstellung einer völlig reinen Lymphozytensuspension ist noch nicht gelungen. Es ist also nicht sicher, aus welchen Elementen die in den Diffusionskammern auftretenden Zellen hervorgehen.

3. Umwandlung in Makrophagen

Bereits 1888 hat METSCHNIKOFF (135) in seinen grundlegenden Arbeiten über die Verteilungsfunktion der weissen Blutkörperchen den Lymphozyten die Fähigkeit zugeschrieben, im Rahmen von tuberkulösen Läsionen aus den Gefässen zu emigrieren und sich dann in grosse mononukleäre Elemente umzuwandeln. Aus diesen sollen dann Epitheloidzellen und Makrophagen entstehen. Dieser prinzipielle Vorgang wurde in verschiedenen Versuchsanordnungen vor allem von MAXIMOW (120, 121) bestätigt.

In den letzten Jahren wurde von REBUCK und Mitarb. (157) eine Methode erarbeitet, welche eine bessere zytologische Beobachtung von den ins Entzündungsgebiet emigrierten Zellen auf Deckgläschen ermöglicht. Dabei zeigt sich, dass nach einer initialen granulozytären und monozytären Phase nach 8 - 11 Stunden massenhaft lymphozytenartige Zellen auftreten, die im Verlauf der nächsten 12 - 24 Stunden dann zu grösseren mononukleären bzw. sogar epitheloiden Zellen hypertrophieren. Durch amitotische Zellteilungen können Riesenzellen entstehen (25). Diese nach 8 - 11 Stunden auftretenden Zellen können entweder aus dem Blut und der Lymphe eingewandert sein oder an Ort und Stelle aktivierte Gewebszellen darstellen. Sie haben einen runden, zunächst dichten Kern, einen geringen Zytoplasmasaum und weisen einen Durchmesser von 10 - 12 μ auf. Phasenmikroskopisch bewegen sie sich nach der Art der Lymphozyten. Innerhalb weniger Stunden tritt eine Aufhellung und Auf-

lockerung sowie eine Eindellung des Kernes und Ausbreitung des Zytoplasmas auf. Einige Stunden später sieht man bereits zahlreiche doppelkernige Zellen. Diese Zellen speichern auch kolloidale Stoffe.

Die Herkunft dieser Rundzellen ist umstritten. Ein wichtiges Argument gegen eine lymphatische Abstammung ist, dass nach HARRIS (77) die kleinen Lymphozyten gar nicht in der Lage sein sollen, sich an den Glasplättchen festzusetzen. Es gibt jedoch weitere Untersuchungen, die diese Möglichkeit bejahen. BRAUNSTEINER (25) führte bei Ratten eine Markierung der Blutzellen mit H_3 -Thymidin durch. Dadurch gelang es, 20 - 30 % der kleinen Blutlymphozyten zu markieren. Anschliessend bestimmte er die Zahl der markierten Zellen auf den Deckplättchen, die die gleichen Werte aufwiesen. Da diese Zellen niemals Mitosen zeigten, schloss er daraus, dass es sich um ausgewanderte kleine Lymphozyten handelt. In gleicher Weise verhalten sich die Zellen in Diffusionskammern, wo eine Einwanderung von Histiozyten ausgeschlossen ist (90). Schliesslich sprechen noch Bilanzversuche für die Abstammung der Zellen von hämatogenen Lymphozyten: HOFF (89) hat in der zuführenden Arterie und in der abführenden Vene im Entzündungsgebiet genaue Zählungen durchgeführt und fand nach anfänglicher granulozytärer und monozytärer arterio-venöser Differenz ab der 8. - 11. Stunde, also gleichzeitig mit dem zytologisch nachweisbaren Auftreten dieser Elemente, ein Absinken der Lymphozytenzahl in der Vene.

In diesem Zusammenhang müssen die alten Beobachtungen von SEEMANN (164) hervorgehoben werden. Hatten sie doch ergeben, dass zur Umwandlung von kleinen Lymphozyten in grosse mononukleäre nur ein bestimmter Zelltyp in der Lage war, der sich durch einen etwas lockeren Kernbau, durch Kernkerben, durch Neutralrot färbbare Zytoplasmagranula und Phagozytosefähigkeit von den übrigen gleich grossen Lymphozyten unterschied. Da er damit den Monozyten ähnelte und sich auch in Monozyten umwandeln konnte, nannte er ihn einen "Monozytoiden". Im allgemeinen wird dem Lymphozyten keine Phagozytosefähigkeit zugesprochen. Nach neueren Untersuchungen von HIGGINBOTHAM (86) und KOSZEWSKY (102) kann 2 - 6 Tage nach Tusche-Injektion eine

Speicherung in etwa 30 % der Lymphozyten des strömenden Blutes nachgewiesen werden. SEEMANN hatte der Kernstruktur, besonders aber den Nukleolen keine besondere Bedeutung beigemessen. Zwischen dem Monozytoiden und dem Sinuslymphozyten bestehen aber viele Gemeinsamkeiten. Wenn die Sinuslymphozyten nun die Fähigkeit der Monozytoiden haben, d.h. phagozytieren können, wäre verständlich, warum bei den GRUNDMANN'schen Untersuchungen über die experimentelle Beeinflussbarkeit der lymphatischen Strukturen (70) Sinuslymphozyten und Plasmazellen vielfach gleichsinnig reagieren. Geht doch zumindest nach der Arbeitshypothese von EHRICH (45) der Antikörperbildung in den Plasmazellen die Phagozytose und Aufarbeitung des Antigens in den Makrophagen voran. Nach vielen neueren Untersuchungen sollen die Lymphozyten bei der Bildung der Immunkörper aktiv beteiligt sein (90, 49).

FUNKTIONELLE BETRACHTUNGEN

Über die Funktion der Lymphozyten bestehen im wesentlichen 3 Hypothesen:

1. Es wurde ihnen eine Stoffwechselfunktion zugeschrieben (43, 76, 174). Sie sollen Nährstoffträger für die Synthese anderer Zellen sein. Beim Abbau der Lymphozyten werden Purin- und Pyrimidinbasen freigesetzt, die dann Phosphorylierungsvorgänge anregen sollen. Die Lymphozyten würden gewissermaßen als Trepheozyten wirken. Gegen diese Hypothese spricht jedoch die lange Lebensdauer der meisten Lymphozyten.
2. Sie sollen die hämatologischen Stammzellen sein. Diese Ansicht trifft nicht für die normale Hämatopoese zu, bei der im wesentlichen eine Regeneration von schon differenzierten Zellen einsetzt. Über Ausnahmbedingungen bei bestimmten Versuchstieren bzw. nach Transplantationen im Anschluss an Röntgenbestrahlung wurde bereits berichtet.
3. Die Lymphozyten sollen Träger von Abwehrstoffen im Rahmen der zellulären und humoralen Abwehr sein.
Bis vor wenigen Jahren war ihre Bedeutung im Rahmen der Abwehr gänzlich ungewiss. Allgemein war bekannt, dass es im

Verlauf eines Infektes mehr oder weniger vorübergehend zu einer deutlichen Vermehrung von Lymphozyten kam ("lymphozytäre Heilphase"). Auch hatten experimentelle und klinische Beobachtungen gezeigt, dass nach parenteraler Applikation von artfremdem Serum die Zahl der Lymphozyten oft über längere Zeit ansteigt, doch war die Bedeutung dieser Gesetzmässigkeiten nicht zu erfassen.

Die Wichtigkeit der zellulären Phänomene im Rahmen der immunologischen Abwehr ist jetzt weitgehend erwiesen. Die Rolle der immunologisch kompetenten Zellen ist immer besser bekannt geworden. Zwei grosse Typen der immunologischen Antwort scheinen sich gegenüberzustehen: Die humorale Antwort, wo die Antikörper im Plasma zirkulieren und durch serologische Methoden nachgewiesen werden und die zelluläre Antwort, bei der die Zellen, insbesondere auch die Lymphozyten die wirksame Komponente sind. Man hält sie für die Träger "zellulärer Antikörper", obwohl solche Antikörper niemals nachgewiesen werden konnten. Sie sind verantwortlich für die "Spätreaktion", Allergie vom verzögerten Typ, deren Prototyp die Tuberkulinreaktion der Haut ist. Dieses Phänomen wurde erstmals von LANDSTEINER und CHASE (105) nachgewiesen. In der Folgezeit konnte gezeigt werden, dass der gleiche Reaktionstyp in der Abwehr einer Reihe von Bakterien-, Virus- und Pilzinfektionen sowie gegen chemische Substanzen wirksam ist. Es soll daher der Ablauf der Tuberkulinreaktion kurz erwähnt werden (72).

Injiziert man einem tuberkulösen Meerschweinchen intracutan eine kleine Tuberkulindosis, so sieht man an der Injektionsstelle frühestens nach 4 - 6 Stunden eine geringe Rötung und Schwellung, die nach 24 - 48 Stunden ihren Höhepunkt erreicht, um dann allmählich wieder abzuklingen. Histologisch findet man im Bereich der Reaktionsstelle, besonders um die Venen herum dichte Infiltrate von mononukleären Zellen. Auffallend dabei sind die zahlreichen Mitosen, die zeigen, dass hier eine lebhaftige Zellvermehrung vor sich geht. Der wesentliche Unterschied zwischen der Spätreaktion und der anaphylaktischen Reaktion beruht darauf, dass bei der Spätreaktion anscheinend keine freien Antikörper beteiligt sind. Die Übertragung ge-

lingt nur, wenn man Leukozytenfraktionen des Blutes (107) oder Zellsuspensionen aus Milz (105), Lymphknoten (108), Ductus thoracicus (178), Knochenmark (108) oder Bauchexsudat (109) auf normale Tiere überträgt. Der Wirt wird dann solange tuberkulinempfindlich, wie Spenderzellen in ihm überleben. Ist der Empfänger jedoch gegenüber den Lymphozyten tolerant gemacht worden - eine Toleranz kann durch verschiedene Methoden induziert werden: Hybride, Bestrahlung, Chemotherapie oder längerer Kontakt während der immunologischen Neutralperiode - so hält sie länger an.

Die übertragenen Zellen bewirken jedoch nur die Zündung der Spätreaktion. Die dichten Zellinfiltrate sind überwiegend Wirtszellen (155), d.h. also Ausdruck einer sekundären Reaktion des Empfängers. So kann das unterentwickelte Immunitätssystem des Neugeborenen zunächst keine Spätreaktion zustande bringen (5). Im Falle einer Austauschtransfusion dagegen werden sovieler weisse Blutzellen übertragen, dass nicht nur spezifisch sensibilisierte Immunzellen, sondern auch genügend andere Lymphozyten und Monozyten vorhanden sind, um eine Spätreaktion zustande zu bringen.

Neuerdings konnte LAWRENCE zeigen, dass die Spätreaktion auch mit Hilfe eines Extraktes zerstörter Lymphozyten übertragbar ist (110). Den dabei wirksamen Faktor bezeichnete er als "Transfer-Faktor". Es scheint sich dabei um einen Faktor zu handeln, der die benötigte "Information" den immunologisch kompetenten Zellen mitteilt und diese veranlasst, auf ihre Art zu reagieren. Dabei genügt der einmalige Kontakt des Antigens mit den kompetenten Zellen zu seiner Bildung. Die letzten Arbeiten von LAWRENCE bringen nun interessante Ergebnisse über die molekulare Struktur des Transfer-Faktors. Durch besondere biochemische Methoden gelang es ihm, eine wirksame Fraktion mit einem Molekulargewicht unter 10 000 zu isolieren. Selbst das Molekulargewicht der "Messenger-RNS" ist noch höher. Nach den heutigen Kenntnissen ist jedoch die Zusammensetzung einer der Enden der "Messenger-RNS" wesentlich für die Weitergabe der Information. Es liegt also die Annahme nahe, dass der Transfer-Faktor der wesentliche Anteil der "Messenger-RNS" ist.

Über den Bildungsort des Transfer-Faktors bestehen je-

doch unterschiedliche Ansichten. Lange Zeit wurden die Lymphozyten für die Bildung verantwortlich gemacht. Da die Übertragung auch durch die Rundzellen des Hautfensters gelang, schloss BRAUNSTEINER (25), dass es sich um Lymphozyten handeln müsse. Die Herkunft dieser Zellen ist jedoch ungeklärt, sodass es gegen diese Folgerung berechnigte Einwände gibt. Gegen die Annahme, dass die Lymphozyten allein für das Zustandekommen der Spätreaktion verantwortlich seien, sind in letzter Zeit berechnigte Einwände erhoben worden: So konnte EISEN (49) zeigen, dass bei der Übertragung der Spätreaktion aus Lymphknotenextrakten die zurückbleibende Lymphknotenpulpa, welche die Retikuloendothelien und das undifferenzierte Mesenchym enthält, wesentlich wirksamer ist als der Lymphozytenextrakt. Vor allem aber haben die Ergebnisse von PINCUS und FLICK (154) die Zweifel an der Hypothese, dass nur Lymphozyten für diese Reaktion verantwortlich sind, verstärkt. Sie konnten zeigen, dass die Spätreaktion durch Antimonozytenseren, nicht aber durch Antilymphozytenseren unterdrückt werden kann.

Da der zelluläre Ablauf der Spätreaktion heute noch nicht in allen Einzelheiten bekannt ist, kann man eine Beteiligung der Lymphozyten zu irgendeinem Zeitpunkt nicht ausschliessen, zumal so viele Befunde auf die Bedeutung der Lymphozyten bei dieser Reaktion hinweisen.

Die in dieser Arbeit erhobenen Befunde erlauben keine Stellungnahme zu diesem Problem. Da der Spätreaktion als pathogenetischer Faktor für die Transplantatverwerfung und für die Entstehung der meisten Autoaggressionskrankheiten eine immer grösser werdende Bedeutung zukommt, müsste bei weiteren Untersuchungen über die kompetenten Zellen auch die Kernkörperchenstruktur berücksichtigt werden.

Die Stellung der Spätreaktion im Rahmen der immunologischen Abwehrmechanismen ist umstritten. Während GOOD (65) sie als primitive Form der Immunität ansieht, soll sie nach EISEN (49) einen Schritt in der Bildung der humoralen Antikörper darstellen. GELL und BERNACERRAF (60) stellen sie der humoralen Abwehr gleichberechtigt zur Seite. GÜNTHER (75) unterscheidet bei der Entwicklung der Immunität 3 Stufen: Phagozytose, Spätreaktion und Antikörperbildung und sieht in der Bildung der 7S-Antikörper das vollkommenste Produkt des Immunitätssystems.

Als Bildungsstätten der humoralen Antikörper werden heute die Plasmazellen angesehen. Wegen ihres Ergastoplasmas gleichen sie proteinsezernierenden Zellen. Den kleinen Lymphozyten und Makrophagen fehlen vergleichbare Strukturen. Fluoreszierende Antikörper sind jedoch auch in den Keimzentren nachgewiesen worden. ORTEGA und MELLORS (146) schlossen daraus, dass sie Gewebe *sui generis* sind und dass die Keimzentrumzellen ein "Symplasma" bilden, in dem Globuline enthalten sind. Nach neueren Untersuchungen sollen sie dort jedoch erst nach einer BOOSTER-Injektion auftreten (179). Allerdings war ihre Konzentration stets geringer als in den Plasmazellen. Wurden verschiedene Antigene gegeben, so enthielten einige Keimzentren den einen, andere den anderen Antikörper. Während der Höhepunkt der Antikörperbildung in den Lymphknoten zwischen dem 4. und 6. Tag lag (26), wurden in den Keimzentren die höchsten Werte erst nach 1 - 3 Wochen erreicht. Man kann ihnen also keine primäre Rolle bei der humoralen Antikörperbildung zubilligen. Ihre funktionelle Bedeutung ist noch nicht klar. MELLORS teilte neuerdings mit, dass die Rheumafaktoren vorwiegend in ihnen enthalten sein sollen (125, 126).

In kleinen Lymphozyten wurden bisher keine Antikörper gefunden. Bei Untersuchungen von Zellkulturen in Diffusionskammern sollen zahlreiche Übergangsformen zwischen den Lymphozyten und den Plasmazellen auftreten, in denen nach Antigenzusatz auch fluoreszierende Antikörper nachgewiesen wurden (90). Bei experimentellen Untersuchungen über die Antikörperbildung in der Milz hat FAGRAEUS die "Übergangszellen" für die Antikörperbildung verantwortlich gemacht (51). Auf Grund vor-

wiegend karyometrischer Messungen hat GRUNDMANN sie von der Plasmazytopoese getrennt und hält sie für Vorstufen der Sinuslymphozyten (69). Er schliesst daraus, dass an der Immunkörperbildung nicht nur die plasmazellulären Elemente, sondern auch die Sinuslymphozyten beteiligt sein sollen. Morphologische und funktionelle Gemeinsamkeiten können die Annahme unterstützen, dass Plasmazellen und Sinuslymphozyten eine "funktionelle Einheit" bilden. Sie sollen kurz angeführt werden:

	PLASMAZELLEN	SINUSLYMPHOZYTEN
1. <u>Lokalisation:</u>	hilusnahe Markstränge der Lymphknoten und rote Milzpulpa	Intermediärsinus der LKN und rote Milzpulpa
2. <u>Cytologie:</u>	gemeinsam: dichtes Chromatin und polymorphe Nukleolen	
3. <u>Verhalten gegen-</u> <u>über DOCA:</u>	gemeinsame Proliferation	
4. <u>Abakterielle</u> <u>Entzündung:</u>	über die ganze Reaktion hinweg In der 3. Phase gemeinsam mit den Sinuslymphozyten	

Schliesslich sei noch das Krankheitsbild der WALDENSTROM'schen Makroglobulinämie erwähnt. Hierbei handelt es sich um eine teils diffuse, teils lokalisierte Infiltration von vorwiegend kleinen lymphoiden Elementen in den inneren Organen, Milz, Lymphknoten und Knochenmark sowie der Haut. Im Serum findet man Makroglobuline mit hoher Sedimentationskonstante. Die elektronenmikroskopische Untersuchung dieser Zellen hat ergeben, dass in ihnen ein Ergastoplasma auftritt, sodass keine

Zweifel an der Bildung der Paraproteine in diesen Zellen möglich sind (23). Ihre zytologische Einreihung verursacht Schwierigkeiten. Nach neueren Untersuchungen weisen sie bei der Methylenblaufärbung die für die Sinuslymphozyten typischen Merkmale auf. Auch im Rahmen dieser Arbeit wurden Untersuchungen beim M. WALDENSTRÖM durchgeführt. Wegen der geringen Zahl und der unvollständigen klinischen Befunde konnte dieses Krankheitsbild nicht berücksichtigt werden. Die dabei angetroffenen Zellen waren PAS-positiv und unterschieden sich nicht von den Sinuslymphozyten.

Die Funktion der Sinuslymphozyten bei der humoralen Abwehr ist noch ungeklärt. Bei Untersuchungen über die Bildungsorte der Antikörper wurden verschiedentlich lymphozytenähnliche Elemente als Produzenten der 19 S Antikörper angesehen (161). Es wäre jedoch verfrüht, sie mit den Sinuslymphozyten oder deren Vorstufen gleichzusetzen. Hier müssen erst weitere Untersuchungen Klarheit schaffen.

Ontogenetisch ist die Fähigkeit zu spezifischen Immunreaktionen offenbar an das Erscheinen von Lymphozyten geknüpft (88). So weisen Kaulquappen in einem Alter, in dem sie noch für Homoiotransplantationen tolerant gemacht werden können, bereits alle definitiven Leukozytenformen ausser den Lymphozyten auf. Diese treten erstmals in Erscheinung, wenn die Kaulquappen die Fähigkeit zur Transplantatverwerfung entwickelt haben (87). Beim Opossum fällt der früheste Zeitpunkt einer nachweisbaren Antikörperbildung mit dem ersten Auftreten von Lymphozyten zusammen (96). GOWANS und Mitarb. (66, 68) haben mit Zelltransferstudien belegt, dass die kleinen Lymphozyten "Graft versus HOST"-Reaktionen, Homoiotransplantatreaktionen und primäre Antikörperbildung einzuleiten vermögen. Unklar ist noch der genaue Angriffspunkt der Lymphozyten.

Bekanntlich wird die humorale Antikörperbildung in 2 Phasen unterteilt (35): einer Anpassungsphase (Induktionsphase) sowie eine Proliferationsphase (Produktionsphase). Die Induktionsphase hält 12 Stunden an. Währenddieses Zeitraumes können auch intrazellulär noch keine Antikörper nachgewiesen werden. Durch Bestrahlung und Cortisongabe 12 - 48 Stunden vor

dem Antigenzusatz (157) sowie durch die Gabe von 6-Mercaptopurin kann sie unterdrückt werden (55). Aus diesem Verhalten wurden 2 Schlüsse gezogen:

1. Die Beteiligung retikulo-histiozytärer Elemente.
 2. Die Induktionsphase beruht auf der Tätigkeit von Nukleoproteiden. Durch diese wird die irreversible Spezialisierung der antikörperbildenden Zellen festgelegt (169).
- ad 1. Da die Unterdrückung der Induktionsphase durch die Bestrahlung aufgehoben wird, wenn die Retikuloendothelien zuvor durch Tusche blockiert werden, wurde geschlossen, dass die Induktionsphase eine Funktion der Phagozyten sei (177).
- ad 2. Seit METSCHNIKOFF (134) beginnt die Antikörperbildung mit der Phagozytose des geformten oder gelösten Antigens (92). Das Antigen wird dann auf enzymatischem Wege modifiziert und je nach Bedarf ins umgebende Gewebe angegeben oder in den Phagozyten über längere Zeit zurückbehalten (53, 59, 106). Dabei geben die Makrophagen nicht einfach verkleinertes Antigen ab, sondern scheiden ein unbekanntes Verdauungsprodukt ab, welches die Bildung von Plasmazellen veranlasst. Aus der Hemmung der Induktionsphase durch 6-Mercaptomerin wird geschlossen, dass Nukleoproteide für diese Phase von Bedeutung sind. Allerdings tritt diese Hemmung nur bei der 1. Antigengabe auf, nicht bei späteren BOOSTER-Injektionen. So scheint, dass durch die Nukleoproteide die irreversible Spezialisierung der Antikörper bildenden Zellen festgelegt wird.

Von grösster Bedeutung sind nun Mitteilungen, dass kleine Lymphozyten nach Zufuhr von Antigen mit den Makrophagen in innige Beziehung treten (53). So konnte kinematographisch gezeigt werden, dass die Lymphozyten mit grosser Geschwindigkeit um die Makrophagen herumkriechen. SHARP und BURWELL haben diesen Vorgang als "Peripolese" bezeichnet (165). Die Bedeutung dieser Peripolese ist noch nicht klar, allerdings passt sie gut zu der Vorstellung, dass die kleinen Lymphozyten immunologische Boten sind, welche den ganzen Körper von dem stattgehabten Kontakt mit dem Antigen benachrichtigen.

Für die weitere Erörterung seien kurz die wesentlichen Punkte der Klon-Selection-Theorie angeführt (27):

1. Die Bildung eines Antikörpermoleküls wird spezifisch bestimmt. Wenn eine Zelle und ihre Nachkommen (Klon) einen spezifischen Antikörper herstellen, enthalten sie einen genetisch fixierten Mechanismus, der als "Information" bezeichnet wird.
2. Eine Zellmutation kann die Spezifität des Antikörpermoleküls, welches von dieser Zelle ausgebildet wird, ändern.
3. Mesenchymzellen können an ihrer Oberfläche denselben Typ von spezifischer Struktur tragen, die ihrem Antikörperglobulin entspricht. Ein Kontakt dieser spezifischen Oberflächenstruktur mit dem darauf komplementär passenden Antigen führt zu einer Zellstimulierung, in deren Folge die Proteinsynthese gesteigert wird und die Zelle sich zu vermehren beginnt. Es entsteht rasch ein Klon von Zellen, welche die selbe Antikörperqualität produzieren.

Das Antigen stimuliert demnach lediglich Zellen, die Träger des entsprechenden immunologischen Musters sind, zur Proliferation und Bildung sowohl von "Erinnerungszellen" wie antikörperbildenden Plasmazellen. Auf Grund der Arbeiten von GOWANS (68) ist es höchst wahrscheinlich, dass der kleine Lymphozyt die charakteristische "Erinnerungszelle" des Immunsystems darstellt. Der als Peripolese bezeichnete Vorgang könnte nun damit erklärt werden, dass die mit dem Antigen beladenen Makrophagen mit den dazu spezifischen Erinnerungszellen in Kontakt treten und damit die Bildung der spezifischen Antikörper einleiten.

Man weiss heute, dass die unter dem Schutz mütterlicher Antikörper beim Neugeborenen anlaufende Reifung des eigenen Immunitätssystems vom Thymus gesteuert wird. Dieses lymphoepitheliale Organ entsteht aus Entodermzellen der 3. Kiementasche und produziert ein Hormon, das für die normale Entwicklung aller Immunitätsreaktionen unentbehrlich ist.

Entfernt man bei neugeborenen Tieren den Thymus operativ, so zeigen diese eine hochgradige Verarmung an kleinen Lymphozyten, sie lassen die normalen Immunitätsreaktionen ver-

missen und gehen schliesslich unter den Zeichen des "Auszehrungssyndromes" (Wachstumstillstand, Gewichtsverlust, Durchfälle) zu Grunde (136, 137). Transplantiert man jedoch den thymektomierten Tieren Thymus neugeborener Tiere in einer zelldichten Kammer, so entwickeln sie sich nahezu normal (148). Während eine humorale Regulation den Immunitätsgeschehens vom Thymus aus als gesichert angesehen werden darf, ist es nicht ausgeschlossen, dass der Thymus auch einen zellulären Beitrag zur Entwicklung der lymphatischen Organe leistet. Durch eine Reihe künstlicher experimenteller Situationen ist erwiesen, dass Zellen des Knochenmarks den Thymus besiedeln (116). Dessen retikuloepitheliales Netzwerk bietet Knochenmarkselementen mit immunologischem Potential die geeignete Umgebung zur Differenzierung in Lymphozyten. Die dort herangebildeten Zellen verlassen später ihr "Instruktionszentrum", um sich endgültig in der Peripherie anzusiedeln. Es wäre verführerisch, den erneuten Gewichtsabfall des nach Ganzkörperbestrahlung regenerierten Thymus mit der Auswanderung herangereifter Lymphozyten zu erklären. LOUITT vertritt daher die Ansicht, dass der Thymus ein Zwischenglied im zellulären Zyklus vom Knochenmark zum Immunmechanismus darstellt (117, 118).

Die Funktion des vom Thymus produzierten humoralen Faktors besteht wohl darin, Zellen mit immunologischem Potential immunologisch kompetent zu machen. Nun wurden in neonatal thymektomierten und anschliessend mit Thymus in Diffusionskammern versehenen Mäusen häufig normale Immunitätsreaktionen, aber involvierte lymphatische Gewebe gefunden (148). Offenbar ist die immunologische Funktion des lymphatischen Apparates weniger von der Anzahl der vorhandenen Lymphozyten, als von einer besonderen Qualität der Zellen abhängig: nämlich deren Fähigkeit, auf einen adäquaten Reiz spezifisch zu reagieren.

Der Antikörperbildung geht eine Vermehrung der antikörperbildenden Zellen voraus. Das Ausmass der zellulären Proliferation bestimmt die Quantität der Immunreaktion und ist von unspezifischen Faktoren, wie z.B. dem Adjuvanseffekt der Antigenpräparation abhängig. Die Spezifität der Immunreaktion hingegen beruht auf der spezifischen Konfiguration der antigenen Determinanten. Es ist nun denkbar, dass beim

immunologisch reaktionslosen neonatal thymektomierten Tier nur unspezifische Antigenfaktoren zum Zuge kommen. Dies kann auf einem Defekt der reagierenden Zelle beruhen. Diese würde zwar durch die unspezifischen Antigenqualitäten stimuliert, könnte aber nicht auf die spezifische Konfiguration des Antigens reagieren. Die normalen Gammaglobulinwerte der bei Geburt thymektomierten Mäuse wären damit verständlich.

Der immunologische Kompetenz vermittelnde Thymusfaktor wäre somit für die Reifung des Antigen-Erkennungsvermögens des Organismus verantwortlich. Eine Störung des Geschehens kann auf 2 Ebenen erfolgen: Nach FISHMAN und ADLER (54) reagieren die Lymphozyten mit dem Antigen, das vorher von Phagozyten aufgenommen und verarbeitet wurde. Der eigentliche Phagozytosevorgang verläuft beim thymektomierten Tier normal (141). Hingegen wäre es denkbar, dass die Phagozyten die spezifische Antigenkonfiguration nicht in geeignete Information verarbeiten können. Andererseits mag der Defekt auch auf der Ebene der Lymphozyten liegen: Es könnte zwar das retikulo-endotheliale System den spezifischen Antigenreiz in eine für normale Lymphozyten "verständliche" Botschaft übersetzen, die lymphatischen Zellen eines neonatal thymektomierten Tieres wären aber ausserstande, sie zu lesen, da die Vermittlung dieser Fähigkeit normalerweise durch einen humoralen Thymusfaktor erfolgt.

Die Existenz eines solchen azellulären Thymusprinzips ist mit der Hypothese, der Thymus sei die ursprüngliche Produktionsstätte der Lymphozyten, durchaus vereinbar. Der humorale Faktor wirkt möglicherweise auf die jungen peripheren Lymphozyten ein, die soeben den Thymus verlassen haben.

Während bei den bisherigen Betrachtungen über die Funktionen der Lymphozyten die "kleinen Lymphozyten" als einheitliche Zellpopulation angeführt wurden, sollen bei der weiteren Diskussion die beiden Lymphozytenformen berücksichtigt werden.

GRUNDMANN (69) fand, dass die im Thymus vorkommenden Lymphozyten ausschliesslich dem makronukleolären Typ angehören. Zwischen den peripheren und den Thymuslymphozyten bestehen keine morphologischen, aber funktionelle Unterschiede, die je-

doch durch spezielle Umgebungsfaktoren bedingt sein können. Der vermehrte Glykogengehalt der Thymuslymphozyten ist mit ihrer grösseren Teilungsaktivität in Einklang zu bringen. Auch in ihrem Verhalten gegenüber ionisierenden Strahlen stimmen sie mit den Follikellymphozyten überein. So sollen nur die Follikellymphozyten strahlenempfindlich sein, nicht dagegen die Sinuslymphozyten (180). Wenn der Thymus einen zellulären Beitrag zur Lymphopoese leistet, dann kann es sich also nur um makronukleäre Lymphozyten handeln. Bekanntlich geht im thymektomierten Tier eine thymusunabhängige Lymphopoese weiter. Die Vermutung, dass es sich dabei um Sinuslymphozyten handelt, kann nach den bisherigen Befunden noch nicht bestätigt werden.

Zur Frage des funktionellen Verhaltens der beiden Lymphozytenformen bei der immunologischen Abwehr seien nochmals die an Lymphknoten, Milz und Thymus erhobenen Reaktionsabläufe bei der abakteriellen Entzündung angeführt (70):

Am Lymphknoten konnten 3 Phasen unterschieden werden: Zunächst kam es zu einer Vermehrung der phagozytierenden Sinusendothelien im Lymphflussgebiet sowie der Plasmazellen in den hilusnahen Marksträngen. Die Vermehrung der Plasmazellen hielt die ganze Reaktion über an. Anschliessend erfolgte eine Steigerung der Follikellymphozytopoese. Erst nachdem diese zurückgegangen war, wurden die Sinuslymphozyten vermehrt angetroffen. In der Milz wurden zeitlich übereinstimmende Befunde erhoben, allerdings überwog hier die Sinuslymphozytopoese. Im Thymus fand eine deutliche Vermehrung jüngerer Elemente mit signifikanter Steigerung der Mitoserate statt, die vor der Follikellymphozytose im Lymphknoten ihren Höhepunkt erreicht.

Auch im peripheren Blut wird bei bakteriellen Infektionen primär eine Follikellymphozytose gefunden.

Von grossem Interesse ist, dass die Vermehrung der Lymphozyten im Thymus früher erfolgt als in den anderen lymphatischen Organen. Ob diese Zellen jedoch den Thymus verlassen, kann nach den vorliegenden Befunden nicht geklärt werden. Die Tatsache, dass bei der abakteriellen Entzündung und bei bakteriellen Infektionen primär makronukleoläre Lymphozyten sowohl in den lymphatischen Organen als auch im peripheren Blut

vermehrt angetroffen werden, erscheint von grösster Wichtigkeit. Man ist daher versucht, sie mit den Erinnerungszellen zu identifizieren. Die bei der immunologischen Abwehr im Blut anzutreffenden Elemente unterscheiden sich gegenüber den normalen Follikellymphozyten durch ihre Grösse und ihre vermehrte Basophilie von Kern und Zytoplasma. Es wird angenommen, dass es sich dabei um Zellen mit einem gesteigerten RNS-Stoffwechsel handelt.

Nach der Klon-Selection-Theorie müssen lymphoide Zellen, sobald sie vom Thymus aus den Kreislauf und die ausserhalb des Thymus gelegenen Lymphoidzellansammlungen erreichen, durch den Kontakt mit den antigenen determinanten Gruppen, auf die sie präadaptiert sind, zur Proliferation gereizt werden. Wenn also eine Zelle, die Träger eines Rezeptors mit der Antikörperspezifität a ist, die entsprechende antigene determinante Gruppe A unter passenden Bedingungen trifft, so dedifferenziert sie sich in eine pyrinophile Zelle, die dann einen Proliferationsprozess und damit die Entstehung eines Klons von Lymphozyten und Plasmazellen einleiten kann. Auf die Follikellymphozyten übertragen, müsste die Hypothese lauten: Treffen präadaptierte Follikellymphozyten mit den Makrophagen zusammen, die das entsprechende Antigen enthalten, so müssten sie sich dedifferenzieren und die Entstehung eines Klons von Plasmazellen und weiteren Follikellymphozyten als "Erinnerungszellen" einleiten.

Die direkte Dedifferenzierung von kleinen Lymphozyten in teilungsfähige Lymphozyten und Plasmazellen erscheint problematisch. Zwar haben neuere Untersuchungen über die Kinetik des Wachstums peripherer Blutlymphozyten in Geweben ergeben, dass sie sich zumindest in vitro in teilungsfähige, grössere mononukleäre Zellen umwandeln (119). Ein direkter Übergang von Follikellymphozyten in Plasmazellen ist nach den bisher vorliegenden Befunden unwahrscheinlich. Hingegen wäre es möglich, dass die Follikellymphozyten durch den Kontakt mit dem adäquaten Antigen in die Lage versetzt werden, eine spezifische Information an das lymphatische Gewebe weiterzugeben, wodurch dieses zur Proliferation von spezifisch gerichteten Plasmazellen und weiteren "Erinnerungszellen" veranlasst wird.

Im akuten Stadium einer bakteriellen Infektion wird in den Follikellymphozyten eine Vergrösserung des Nukleolus bei stärkerer Basophilie des Zytoplasmas beobachtet. Daraus darf auf eine Steigerung der RNS-Synthese geschlossen werden. Es wäre verführerisch, anzunehmen, dass die Information durch die neugebildete RNS an das lymphatische Gewebe weitergegeben wird. Erwähnenswert ist an dieser Stelle die Beobachtung an Lymphozytenkulturen, dass bei der Umwandlung von kleinen Lymphozyten in grössere teilungsfähige Zellen primär die RNS-Synthese stimuliert wird und erst 24 - 48 Stunden später eine Zunahme der DNS-Synthese erfolgt mit anschliessender Teilung der Zellen (119).

Neuere Untersuchungen weisen auf einen Rückkopplungsmechanismus hin, wonach eine Vermehrung der RNS, z.B. durch eine Messenger-RNS, zu einer Stimulation der DNS-Synthese führt. Da die Zelle bestrebt ist ihren DNS-Gehalt konstant zu halten, teilt sie sich. Im vorliegenden Falle würde also die Übertragung einer Messenger-RNS von den Erinnerungszellen (Follikellymphozyten) auf die betreffenden Stammzellen die Bildung eines Klons von spezifischen Plasmazellen bzw. Follikellymphozyten auslösen.

Vorerst bleibt jedoch die Übertragung des Messenger-RNS von einem Lymphozyten auf einen anderen rein hypothetisch. Immerhin wäre hier auf die Versuche von LAWRENCE hinzuweisen, dem es gelang mit einem relativ niedermolekularen Stoff, den er aus Leukozytenextrakten gewonnen hatte und Transfer-Faktor nannte, eine Spätreaktion zu übertragen.

Abschliessend kann also gesagt werden, dass die beiden Lymphozytenformen auch bei Immunitätsreaktionen verschiedene Funktionen ausüben. Die Follikellymphozyten scheinen bei der Antigenaufarbeitung beteiligt zu sein. Die Bedeutung der Sinuslymphozyten bei der Abwehr ist noch nicht geklärt. Zwar weisen viele Befunde daraufhin, dass sie zusammen mit den Plasmazellen eine "funktionelle Einheit" bilden. Ob die Vermutung zutrifft, dass sie selbst Antikörper bilden, müssen erst weitere experimentelle Untersuchungen ergeben.

F. ZUSAMMENFASSUNG

=====

Es wird über die Differenzierung der Lymphozyten des peripheren Blutes mit einer neuen kombinierten PAS-Methylenblau-Färbung berichtet. Entsprechend dem Vorschlag von GRUNDMANN wird zwischen mononukleolären Follikellymphozyten und polynukleolären Sinuslymphozyten unterschieden. Beim Gesunden ist das Verhältnis dieser beiden Lymphozytenformen konstant. Bei 25 Männern und 25 Frauen werden folgende Werte ermittelt:

78 % Follikellymphozyten

16 % Sinuslymphozyten

5 % sind nicht sicher einzuordnen.

Die gleichzeitig durchgeführte PAS-Färbung ergibt, dass die Sinuslymphozyten häufiger und stärker PAS-positiv sind als die Follikellymphozyten, wovon auf einen gesteigerten Umsatz und eine kürzere Lebenszeit dieser Zellen geschlossen wird.

Im Verlauf von bakteriellen Infekten werden gesetzmässige Veränderungen innerhalb ihres Zahlenverhältnisses angetroffen. So lässt sich die postinfektiöse Lymphozytose in 2 charakteristische Phasen unterteilen. Einer primären Follikellymphozytose folgt eine Sinuslymphozytose, wobei auch signifikante qualitative Veränderungen auftreten: Zunahme der Grösse und der Basophilie, sowie bei den Sinuslymphozyten eine deutliche Vermehrung der PAS-positiven Elemente. In Lymphknoten, Milz und Thymus werden ähnliche Veränderungen angetroffen.

Auch bei den Virusinfektionen werden charakteristische Befunde erhoben. Ob dabei die gleichen gesetzmässigen Verschiebungen von Follikellymphozyten und Sinuslymphozyten auftreten, kann noch nicht mit Sicherheit gesagt werden. Typisch für den Virusinfekt scheinen die sogenannten Lymphoidzellen zu sein, die wegen ihrer Grösse und ihrer ausgeprägten Basophilie imponieren. Gewisse morphologische Übereinstimmungen mit den Sinuslymphozyten sind zwar gegeben, die in der Verwandtschaft der beiden Zellformen begründet sein mögen (gemeinsame Abstammung vom Retikulum des lymphatischen Gewebes), besonders der intermediären Sinusrandsäume und Markstränge. Sie treten bei allen Virusinfekten auf, sie sind aber

bei der infektiösen Mononukleose von vornherein besonders deutlich vermehrt. Im Ablauf des Virusinfektes werden die Lympho-
idzellen von Sinuslymphozyten abgelöst, sind jedoch vereinzelt
über längere Zeit im peripheren Blut nachweisbar.

Bei lymphatischen Systemerkrankungen findet man auffallende Veränderungen in der Verteilung der beiden Lympho-
zytenformen. Bei 21 untersuchten Fällen mit chronischer Lympha-
denose werden im Durchschnitt 95,6 % Follikellymphozyten mit
deutlich erhöhten PAS-Werten gefunden. Bei 3 Fällen von Lympho-
sarkom dagegen sind die Sinuslymphozyten auffallend vermehrt,
im Durchschnitt 58 %. Auch hierbei sind viele Lymphozyten PAS-
positiv, wobei diese Substanzen vorwiegend als grobe Plaques
abgelagert werden.

9 Fälle von Lymphogranulomatose sind durch eine relative
Vermehrung der Sinuslymphozyten (im Mittel 49 %) gekennzeichnet.
Die bei der Lymphogranulomatose fast regelmässig nachweisbare
Lymphopenie geht fast ausschliesslich auf Kosten der Follikel-
lymphozyten. Die PAS-Werte sind hier niedriger.

Eine Tabelle soll die Bedeutung der Lymphozyten-
differenzierung für die Diagnose dieser 3 Krankheitsbilder ver-
deutlichen. Dabei ist vor allem die Unterscheidung der chroni-
schen Lymphadenose vom Lymphosarkom von Bedeutung.

	Follikellymph.	Sinuslymphozyten
LYMPHADENOSE	+++	
LYMPHOSARKOM		++
LYMPHOGRANULOMATOSE		+

In der Schlussbetrachtung werden die bisherigen Kenntnisse über
die Lymphozytenfunktion unter Berücksichtigung der beiden Zell-
formen diskutiert. Dabei wird besonders auf die Bedeutung der
Lymphozyten bei den Immunreaktionen eingegangen. Beide Lymphozy-
tenarten scheinen bei der Abwehr besondere Aufgaben zu haben. Es
wird vermutet, dass die Follikellymphozyten bei der Antigen-
aufarbeitung beteiligt sind. Die Sinuslymphozyten scheinen
dagegen mit den Plasmazellen eine "Funktionelle Einheit" zu
bilden.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE BEI NORMALPERSONEN

Bestimmung des Normalbereiches

$$s^2 = \frac{1}{N-1} (\sum x^2 - \bar{x} \cdot \sum x)$$

Erklärung: N = Anzahl der Patienten

$\bar{x}$ = Mittelwert

Standardabweichung: $\frac{s^2}{x}$

Normalbereich: $\pm \sqrt{2} s$

I. Ergebnisse bei 50 Normalpersonen (25 Männern + 25 Frauen)

Leukos	Lymphoc. %	Lymphoc. abs.
5781	32,10	1859
a. Follikell.	78,40	1457
b. Sinusl.	16,52	306,7
c. Rest	5,08	95

II. Einzelergebnisse

	$\bar{F}\bar{x}$	$\bar{S}\bar{x}$	Rest $\bar{x}$
a. Männer	78,44	16,52	5,04
b. Frauen	78,36	16,52	5,12

III. Normalbereich

a. Männer	78,44 $\pm$ 1,41	16,52 $\pm$ 1,63	5,04 $\pm$ 1,76
b. Frauen	78,36 $\pm$ 4,08	16,52 $\pm$ 2,0	5,12 $\pm$ 1,36
c. total	78,40 $\pm$ 3,02	16,52 $\pm$ 1,8	5,08 $\pm$ 1,50

EINZELERGEBNISSE

M ä n n e r

Leukos	L%	L abs.	F	S	Re	F	S	Re
1. 5600	34	1904	78	17	5	1485	324	95
2. 6500	35	2275	78	17	5	1774	387	114
3. 5500	26	1430	79	15	6	1129	215	86
4. 5800	24	1392	78	16	6	1085	223	84
5. 5300	36	1908	79	16	5	1508	305	95
6. 5200	35	1820	79	16	5	1438	291	91
7. 6725	40	2690	78	17	5	2098	457	135
8. 6200	32	1984	79	17	4	1568	337	79
9. 6500	35	2270	78	16	6	1725	386	159
10. 6500	40	2600	77	17	6	2002	442	156
11. 6000	29	1560	78	17	5	1217	265	78
12. 5500	28	1540	79	16	5	1217	246	77
13. 6900	39	2691	77	17	6	2073	457	161
14. 5200	35	1820	78	17	5	1410	319	91
15. 6900	39	2691	77	17	6	2073	457	161
16. 5450	30	1635	79	15	6	1292	245	98
17. 5850	32	1872	79	18	3	1579	237	56
18. 5750	39	2143	79	18	3	1693	386	64
19. 5600	33	1848	78	17	5	1442	314	92
20. 5250	30	1675	79	16	5	1323	268	84
21. 5550	34	1887	79	16	5	1492	301	94
22. 6200	30	1860	79	17	4	1470	316	74
23. 5250	30	1575	79	15	6	1244	236	94
24. 5900	34	2006	79	16	5	1586	320	100
25. 5250	30	1575	79	15	6	1244	236	95

F r a u e n

Leukos	L%	L abs.	F	S	Re	F	S	Re
1. 5600	39	2184	*79	16	5	1726	349	109
2. 5700	35	1995	79	16	5	1579	319	100
3. 6500	30	1950	79	16	5	1540	312	98
4. 6200	30	1984	78	17	5	1547	337	100
5. 5200	26	1352	79	15	6	1068	203	81
6. 5200	33	1716	80	16	4	1372	275	69
7. 5600	29	1624	79	16	5	1283	260	81
8. 6750	29	1958	77	18	5	1508	352	98
9. 5000	30	1500	80	15	5	1200	225	75
10. 6600	29	1914	78	18	4	1282	296	66
11. 4700	35	1645	78	18	4	1512	287	115
12. 6300	28	1764	79	17	4	1397	300	67
13. 6100	39	2379	78	17	5	1866	404	119
14. 5500	32	1760	78	16	6	1372	282	106
15. 6000	32	1920	79	15	6	1517	288	115
16. 5600	30	1680	78	17	5	1310	286	84
17. 5700	28	1596	77	18	5	1229	287	80
18. 5200	25	1300	78	17	5	1014	221	65
19. 6300	29	1827	78	17	5	1426	310	91
20. 4900	37	1816	77	18	5	1399	327	90
21. 6300	37	2331	77	17	6	1795	396	140
22. 4600	37	1702	78	17	5	1328	289	85
23. 4900	27	1323	80	15	5	1059	198	66
24. 5500	30	1650	77	17	6	1271	280	99
25. 6300	25	1575	78	17	5	1228	268	79

PAS-Werte bei den beiden Lymphozytensystemen :

=====

A. Prozentuale Verteilung

1. Gesamtwert

Männer (25)	16,2	16,2	±	4,12
Frauen (25)	12,36	12,36	±	5,28
total (25)	14,28	14,28	±	6,00

2. Follikellymphocyten

Männer (25)	10,56	10,56	±	2,50
Frauen (25)	8,24	8,24	±	3,28
total (50)	9,40	9,40	±	3,72

3. Sinuslymphocyten

Männer (25)	5,64	5,64	±	2,30
Frauen (25)	4,12	4,12	±	2,44
total (50)	4,88	4,88	±	2,83

Prozentuale PAS-Werte

=====

M ä n n e r

	total	F	S		total	F	S
1.	22	12	10	419	229	190	
2.	15	9	6	342	205	137	
3.	15	9	6	215	129	86	
4.	16	10	6	223	139	84	
5.	16	11	5	300	205	95	
6.	16	10	6	291	182	109	
7.	16	9	7	430	242	188	
8.	15	9	6	298	179	119	
9.	15	10	5	341	227	114	
10.	15	10	5	390	260	130	
11.	18	11	7	271	172	109	
12.	15	9	6	231	139	92	
13.	19	13	6	511	350	161	
14.	18	12	6	327	218	109	
15.	16	11	5	430	295	135	
16.	15	10	5	245	164	81	
17.	20	13	7	374	243	131	
18.	17	11	6	364	236	128	
19.	14	10	4	259	185	74	
20.	15	11	4	251	184	67	
21.	15	10	5	211	141	70	
22.	18	13	5	360	260	100	
23.	14	10	4	221	158	63	
24.	15	10	5	279	186	93	
25.	15	11	4	283	208	75	

Prozentuale PAS-Werte

F r a u e n

	total	F	S		total	F	S
1.	14	9	5	307	197	109	
2.	14	10	4	280	200	80	
3.	14	10	4	273	195	78	
4.	12	9	3	238	179	59	
5.	11	7	4	149	95	54	
6.	12	8	4	207	138	69	
7.	9	6	3	145	97	48	
8.	19	11	8	372	215	157	
9.	14	9	5	210	135	75	
10.	9	6	3	173	115	58	
11.	16	10	6	264	165	99	
12.	9	5	4	157	88	69	
13.	12	8	4	285	190	95	
14.	14	9	5	246	158	88	
15.	12	8	4	231	154	77	
16.	12	9	3	201	151	50	
17.	10	6	4	160	96	64	
18.	11	7	4	143	91	52	
19.	11	8	3	201	146	55	
20.	10	8	2	180	144	36	
21.	16	10	6	373	233	140	
22.	13	10	3	231	170	51	
23.	14	10	4	185	132	53	
24.	10	6	4	165	99	66	
25.	11	7	4	173	110	63	

B. PAS-INDEX

=====

1. Gesamtwert

Männer	17,2	17,2	±	5,44
Frauen	12,8	12,8	±	6,16
total	15,0	15,0	±	7,20

2. Follikellymphozyten

Männer	11,16	11,16	±	3,78
Frauen	8,52	8,52	±	4,00
total	9,84	9,84	±	5,48

3. Sinuslymphozyten

Männer	6,04	6,04	±	2,82
Frauen	4,34	4,34	±	3,10
total	5,19	5,19	±	3,32

M ä n n e r

PAS-Index

=====

	total	F	S		total	F	S
1.	24	14	10	457	267	190	
2.	19	11	8	432	250	182	
3.	15	9	6	215	129	86	
4.	17	10	7	236	139	97	
5.	16	11	5	300	205	95	
6.	18	10	8	324	182	142	
7.	16	9	7	430	242	188	
8.	16	9	7	318	179	139	
9.	15	10	5	341	227	114	
10.	14	9	5	364	234	130	
11.	18	11	7	271	172	109	
12.	16	10	6	246	154	92	
13.	21	14	7	565	377	188	
14.	20	14	6	364	255	109	
15.	16	11	5	430	295	135	
16.	16	10	6	262	164	98	
17.	23	15	8	429	279	150	
18.	20	13	7	428	279	149	
19.	14	10	4	259	185	74	
20.	17	13	4	285	218	67	
21.	15	10	5	211	141	70	
22.	19	14	5	380	280	100	
23.	14	10	4	221	158	63	
24.	15	10	5	279	186	93	
25.	16	12	4	301	226	75	

Fr a u e n

- - - - -

PAS-INDEX

=====

	total	F	S		total	F	S
1.	16	11	5	349	240	109	
2.	14	10	4	280	200	80	
3.	14	10	4	273	195	78	
4.	12	9	3	238	179	59	
5.	11	7	4	149	95	54	
6.	12	8	4	207	138	69	
7.	9	6	3	145	97	48	
8.	21	13	9	411	255	156	
9.	15	9	6	225	135	90	
10.	9	6	3	173	115	58	
11.	18	11	7	296	181	115	
12.	9	5	4	157	88	69	
13.	12	8	4	285	190	95	
14.	16	10	6	281	176	105	
15.	12	8	4	231	154	77	
16.	12	9	3	201	151	50	
17.	10	6	4	160	96	64	
18.	11	7	4	143	91	52	
19.	11	8	3	201	146	55	
20.	10	8	2	180	144	36	
21.	17	10	7	396	233	163	
22.	13	10	3	221	170	51	
23.	15	11	4	198	145	53	
24.	10	6	4	165	99	66	
25.	11	7	4	173	110	63	

POSTINFEKTIOSE LYMPHOZYTOTOSE NACH

bakteriellen Infekten

Fall I: v. Sch.

a. Verschiebungen des weissen Blutbildes

Kr. Tag	Granuloc.		Monoc.		Lymphoc.		Eosin.	
	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.
1.	89	8099	1	91	10	910	-	-
3.	69	5520	9	720	20	2000	2	160
6.	65	4940	5	380	28	2128	1	76
8.	44	3256	4	296	50	3700	1	74
9.	40	2720	3	204	54	3672	2	136
10.	41	2788	1	68	56	3800	1	68
11.	36	2376	2	136	60	3960	1	68
12.	33	2244	1	68	65	4284	1	68
13.	29	1914	2	132	68	4488	1	66
15.	40	2520	2	126	56	3528	1	63
17.	57	3477	2	122	40	2440	-	-
20.	60	3360	2	112	37	2072	-	-

b. Verschiebungen der Lymphocytensysteme

	Leukoc.	L%	L abs.	F%	S%	Re %	F	S	Re
1.	9100	10	910	92	7	1	840	63	9
3.	8000	20	1600	87	9	4	1392	144	64
6.	7600	28	2128	80	14	6	1692	298	128
8.	7400	50	3700	78	15	7	2886	555	259
9.	6800	54	3672	70	26	4	2670	955	147
10.	6800	56	3808	66	31	3	2516	1178	114
11.	6600	60	3960	59	38	3	2363	1478	119
12.	6800	65	4420	52	45	3	2298	1989	133
13.	6600	68	4488	50	48	2	2244	2155	89
15.	6300	56	3528	52	45	3	1834	1588	106
17.	6100	40	2440	63	35	2	1556	834	49
20.	5600	37	2072	73	24	3	1497	496	72

PAS-VERSCHIEBUNGEN IM ABLAUF EINES AKUTEN INFEKTES

	Prozent						Index		
	%			abs.					
	total	F	S	total	F	S	total	F	S
1.	15	11	4	137	100	37	16	11	5
3.	16	11	5	256	176	80	17	11	6
6.	13	8	5	277	178	99	15	8	7
8.	18	9	9	666	333	333	20	9	11
9.	16	6	10	587	220	367	19	8	11
10.	18	6	12	685	228	457	22	7	15
11.	23	6	17	907	237	664	29	6	23
12.	30	6	24	1326	265	1061	36	7	29
13.	40	5	35	1795	224	1571	50	6	44
15.	30	5	25	1053	171	882	33	5	28
17.	20	8	12	488	195	293	23	8	15
20.	20	8	12	415	166	249	20	8	12

Ergebnisse von weiteren postinfektiösen Lymphozytosen

1. <u>Pneumonien</u>		Kr.Tag	Leukos	L%	L abs.
1. B.	m.	24.	6500	48	3120
2. Fu	m.	27.	6500	47	3055
3. Li	m.	21.	6200	47	2914
4. Sch.	w.	22.	4800	67	3216
5. La	m.	20.	7200	62	4464

II. Angina lac.

1. Hu.	m.	14.	7300	48	3504
2. Pa	m.	10.	6500	45	2925

III. eitr. Mening.

1. Pr.	m.	15.	11700	49	5723
--------	----	-----	-------	----	------

IV. Cystopyelitis

1. Ka	m.	20.	5500	45	2475
-------	----	-----	------	----	------

Lymphozytenverschiebungen

	F	S	Re	F	S	Re
1.	65	33	2	2029	1029	62
2.	52	44	4	1466	1344	122
3.	64	31	5	1965	903	146
4.	52	41	7	1672	1319	225
5.	44	52	4	1964	2321	179
1.	66	30	4	1313	1051	140
2.	68	29	3	1989	848	88
1.	66	29	5	3785	1662	286
1.	63	30	7	1559	743	173

PAS-Werte bei den postinfektiösen Lymphozytosen

=====

PAS-Prozent

PAS-INDEX

	total	F	S	total	F	S	total	F	S
1.	28	13	15	873	405	468	22	13	19
2.	44	17	27	1466	519	947	66	23	43
3.	25	10	15	728	291	437	34	12	22
4.	25	12	13	784	366	418	36	16	20
5.	32	7	25	1408	308	1100	44	9	35
1.	26	12	14	911	420	468	32	13	19
2.	23	10	13	673	293	380	34	16	18
1.	27	12	15	1547	687	860	38	14	24
1.	25	10	15	639	248	391	34	12	22

VIRUSINFEKTIONEN

=====

1. infektiöse Mononukleose

A.	Leukozyten	Lymphatische Elemente	
		%	abs.
1.	11 000	60	6 600
2.	21 000	67	14 807
3.	5 700	68	3 876
4.	6 400	70	4 480
5.	10 500	72	7 560
6.	16 300	81	13 203
7.	11 000	82	9 020
8.	7 700	66	5 082
9.	15 700	75	11 775
10.	7 700	84	6 468
11.	5 900	89	5 261
12.	15 700	59	9 263
13.	9 200	74	6 108
Mittelwert:		72	7 962

B. Lymphozytendifferenzierung

	F	S	Ly	Re	F	S	Ly	Re
1.	34	46	16	4	2244	3034	1056	264
2.	35	46	19	0	5183	6811	2813	0
3.	32	42	23	3	1240	1628	891	116
4.	41	46	12	1	1837	2060	538	45
5.	11	55	32	2	832	4158	2419	151
6.	23	57	18	2	3036	7524	2376	264
7.	13	70	17	0	1173	6314	1533	0
8.	20	61	19	0	1016	3100	956	0
9.	28	43	26	3	3297	5063	3061	353
10.	18	56	25	1	1164	3622	1617	65
11.	41	52	7	0	2157	2735	368	0
12.	16	60	22	2	1482	5558	2038	185
13.	25	61	12	2	1527	3726	743	122

Mittelwert:

26,00	53	19	2	2015,23	4256.4	1579.1	120,4
-------	----	----	---	---------	--------	--------	-------

PAS - Werte bei der infektiösen Mononukleose

=====

Prozent				Index							
total	F	S	Ly	total	F	S	Ly	total	F	S	Ly
19	3	13	3	1054	198	858	198	26	3	20	3
18	6	11	1	2664	888	1628	148	23	7	15	1
28	2	21	5	1085	78	814	193	35	2	25	8
38	7	26	5	1698	309	1165	224	52	9	35	8
41	0	30	11	3100	0	2268	832	44	0	33	11
54	4	40	10	7128	528	5280	1320	61	4	45	12
40	0	36	4	3607	0	3247	360	50	0	45	5
40	6	26	8	2032	304	1321	407	49	7	33	9
30	6	17	7	3533	707	2002	824	39	6	24	9
30	2	25	3	1942	130	1617	195	34	2	29	3
47	8	38	1	2473	421	1999	53	63	8	54	1
58	4	46	8	5372	370	4261	741	73	4	60	9
27	1	22	4	1759	61	1454	244	35	1	28	6
37	4	27	6	2942	307	2183	436	44	4	34	6

2. VIRUSHEPATITIS

=====

A.	Leukozyten		Lymphatische Elemente	
			%	abs.
	1.	10 400	21	2 184
	2.	6 500	47	3 055
	3.	7 500	66	4 950
	4.	3 600	35	1 512
	5.	6 000	40	2 400
	6.	7 100	41	2 993
	7.	5 200	67	3 484
	8.	5 000	33	1 650
		6 538	46	2 778

B. Lymphozytendifferenzierung

	F	S	Ly	Re	F	S	Ly	Re
1.	65	32	3	0	1420	699	66	0
2.	55	40	4	1	1680	1222	122	31
3.	52	44	4	0	2574	2178	198	0
4.	52	35	6	7	786	484	91	106
5.	62	36	0	2	1488	864	0	48
6.	67	31	0	2	2005	927	0	60
7.	54	44	0	2	1881	1533	0	69
8.	60	36	4	0	990	594	66	0
	58	37	3	2	1603	1063	68	39

VIRUSMENINGITIS

A.	Leukozyten	Lymphat. Elemente	
		%	abs.
1.	5 600	58	3 248
2.	3 000	59	1 770
3.	7 200	31	4 536
4.	2 100	41	924
5.	13 200	30	3 960
6.	4 900	60	2 940
7.	5 000	40	2 000
8.	5 800	32	1 856
=====			
	5 850	48	2 654

B. LYMPHOZYTENDIFFERENZIERUNG

F	S	Re	F	S	Re
93	4	3	3021	130	97
82	11	7	1451	195	124
89	9	2	4039	408	190
83	12	5	767	111	46
83	12	5	3287	475	198
85	10	5	2501	294	145
88	10	2	1760	200	40
93	4	3	1726	74	56
=====					
87	9	4	2319	236	112

PAS - Werte bei der Virusmeningitis

Prozent						Index		
total	F	S	total	F	S	total	F	S
17	15	2	552	487	65	21	19	2
12	7	5	213	124	89	12	7	5
14	13	1	635	590	45	17	16	1
7	5	2	64	46	18	7	5	2
18	12	6	713	475	238	18	12	6
11	11	0	323	323	0	12	12	0
11	10	1	220	200	20	11	10	1
19	18	1	353	334	19	26	25	1
=====								
14	12	2	384	324	60	16	14	2

VARICELLEN

=====

A.	Leukos	L%	L abs.
1.	14 100	46	6 486
2.	4 800	54	2 592
3.	8 600	24	2 064
	9 167	41	3 694

B. Lymphozytendifferenzierung

F	S	Ly	Re	F	S	Ly	Re
26	35	35	4	1686	2270	2270	258
29	47	17	7	752	1218	441	181
47	49	-	4	970	1011	-	83
34	44	17	5	1136	1500	904	174

C. PAS-Werte

				Prozent				Index			
total	F	S	Ly	total	F	S	Ly	total	F	S	Ly
15	2	11	2	973	130	713	130	19	3	14	2
20	5	14	1	520	131	363	26	21	5	15	1
18	4	14	-	310	69	241	-	20	4	16	0

MASERN
=====

A.	Leukozyten	L%	L abs.
1.	4 200	40	1 680
2.	4 100	69	2 829
	4 150	54,5	2 255

B. Lymphozytendifferenzierung

	F	S	Ly	Re	F	S	Ly	Re
1.	31	43	23	3	521	722	386	51
2.	53	44	-	3	1499	1244	-	85
	44	43	11	3	1015	983	193	68

C. PAS-Werte

total	F	S	Ly	total	F	S	Ly	total	F	S	Ly
12	1	11	-	202	17	185	-	12	1	11	-
27	15	12	-	763	424	339	-	31	19	12	-
20	8	12	-	484	221	263	-	22	10	12	-

Viruspneumonie
=====

A.	Leukozyten	L%	L abs.
	5 500	41	2 255

B. Differenzierung

F	S	Ly	Re	F	S	Ly	Re
77	12	11	-	1736	271	248	-

C. PAS-Werte

total	F	S	Ly	total	F	S	Ly	total	F	S	Ly
14	10	4	-	316	226	90	-	14	10	4	-

PAROTITIS EPIDEMICA

=====

A.	Leukos	L%	L abs
1.	12 000	20	2 400
2.	11 400	20	2 280
3.	4 800	40	1 920
4.	3 400	50	1 700
5.	6 200	24	1 488
	7 760	31	2 018

B. Lymphozytendifferenzierung

F	S	Re	F	S	Re
58	39	3	1 392	936	72
51	43	6	1 163	980	137
45	51	4	864	979	77
41	55	4	697	935	68
45	53	2	670	789	29
48	48	4	957	924	77

C. PAS-Werte

total	F	S	total	F	S	total	F	S
24	10	14	576	240	336	30	12	18
12	3	9	274	69	274	13	3	10
23	7	16	441	134	307	30	9	21
34	8	26	578	136	442	43	10	33
22	4	18	326	58	268	27	4	23
23	6	17	439	127	313	28	7	21

LYMPHATISCHE SYSTEMERKRANKUNGEN

=====

I. chronische Lymphadenose

A.	Leukos	L %	L abs.
1.	72 000	98	69 580
2.	7 200	85	5 780
3.	127 000	90	114 000
4.	10 500	61	6 405
5.	276 000	100	276 000
6.	20 800	89	18 512
7.	64 500	92	59 340
8.	90 000	97	87 300
9.	11 300	72	8 136
10.	30 000	94	28 200
11.	11 800	80	9 440
12.	56 000	96	54 760
13.	66 000	95	62 700
14.	102 000	100	102 000
15.	17 200	68	11 696
16.	117 000	100	117 000
17.	77 000	95	73 150
18.	22 300	93	20 739
19.	16 000	99	15 840
20.	180 000	75	135 000
21.	77 500	75	58 125
	69 105	88 %	63 524

B. Lymphozytendifferenzierung

=====

F	S	Re	F	S	Re
94	3	3	65 406	2 087	2 087
90	9	1	5 202	520	58
99	1	0	113 157	1 143	0
97	3	0	6 213	192	0
99	0	1	273 240	0	2 760
92	5	3	17 031	926	555
98	0	2	58 154	0	1 186
100	0	0	87 300	0	0
96	4	0	7 811	326	0
95	5	0	26 790	1 410	0
97	1	2	9 158	94	188
100	0	0	54 760	0	0
97	2	1	64 819	1 254	627
100	0	0	102 000	0	0
93	7	0	10 877	819	0
96	4	0	112 320	4 680	0
96	4	0	70 224	2 926	0
93	5	2	19 251	1 035	414
92	5	3	14 582	784	475
95	4	1	129 250	5 400	1 350
99	1	0	57 544	581	0

95,6	3	1,4	62 147	1 151	
------	---	-----	--------	-------	--

PAS - Werte bei der chronischen Lymphadenose

=====

total	F	S	total	F	S	total	F	S
87	86	1	60 535	59 839	696	118	117	1
56	52	4	4 237	4 006	231	109	105	4
94	94	0	107 442	107 442	0	109	109	0
30	29	1	1 921	1 857	64	34	33	1
79	79	0	218 040	218 040	0	96	96	0
61	58	3	11 285	10 730	555	81	76	5
63	63	0	37 359	37 359	0	65	65	0
86	86	0	75 078	75 078	0	91	91	0
54	53	1	4 396	4 315	81	56	55	1
44	42	2	12 408	11 844	564	50	48	2
46	46	0	4 342	4 342	0	57	57	0
95	95	0	52 060	52 060	0	103	103	0
42	42	0	26 332	26 332	0	51	51	0
32	32	0	32 640	32 640	0	35	35	0
45	42	3	5 265	4 914	351	51	47	4
26	26	0	30 420	30 420	0	27	27	0
56	54	2	40 964	39 501	1463	60	58	2
15	15	0	3 105	3 105	0	15	15	0
49	46	3	7 762	7 287	475	54	51	3
58	56	2	78 300	75 600	2700	76	73	3
75	75	0	43 575	43 575	0	75	75	0

57	56	1				67	66	1
----	----	---	--	--	--	----	----	---

II. Lymphosarkom

=====

A.	Leukos	L%	L abs.
1.	8 600	28	2 408
2.	6 800	5	340
3.	10 300	12	1 236
	8 567	15	1 328

B. Differenzierung

F	S	Re	F	S	Re
49	49	2	1 180	1 180	48
35	61	4	119	207	14
34	63	3	420	779	37
39	58	3	573	711	33

C. PAS-Werte

total	F	S	total	F	S	total	F	S
45	14	31	1 183	337	746	67	20	47
48	10	38	163	34	129	64	12	52
49	12	37	605	148	457	70	16	54
47	12	35				67	16	51

III. LYMPHOGRANULOMATOSE

=====

A.	Leukos	L %	L abs.
	4 700	14	658
	22 700	3	660
	8 700	18	1 566
	18 000	12	2 160
	4 200	12	504
	3 350	12	402
	4 800	5	204
	8 100	10	810
	4 650	8	452
	8 722	10	872

B. Differenzierung

F	S	Re	F	S	Re
52	41	7	342	270	46
49	46	5	323	284	54
55	40	5	862	626	78
52	45	3	1 123	972	65
30	65	5	151	328	25
37	58	5	149	233	20
52	44	4	124	106	10
55	44	1	446	356	8
40	60	0	181	271	0
47	49	4	411	357	34

C. PAS-Werte bei der Lymphogranulomatose

=====

total	F	S	total	F	S	total	F	S
52	24	28	342	158	184	65	28	37
43	22	21	284	145	139	50	25	25
19	8	11	295	125	172	21	8	13
17	6	11	368	130	238	21	8	13
51	13	38	258	66	192	65	15	50
48	18	30	193	72	121	61	22	39
17	7	10	41	17	24	19	9	10
22	7	15	179	57	122	30	10	20
63	23	40	282	101	181	91	32	59

37	14	23				47	17	30
----	----	----	--	--	--	----	----	----

G. LITERATURVERZEICHNIS:

=====

1. ALTMANN, H.W.: "Über den Funktionsformwechsel des Kernes
im exokrinen Pancreas"
Zschr. Krebsforschg. 58 (1952) 632
2. ALTMANN, H.W.: "Zur Morphologie der Wechselwirkung von Kern
und Zytoplasma"
Klin.Wschr. 33 (1955) 306
3. ANDREASEN, E + OTTENSEN: "Significance of the various
lymphoid organs to the lymphocyte production in the
Albinorat"
Act.path.microbiol.scand. 54 (1944) 25
4. ANDREASEN, E + OTTENSEN: "Studies on the lymphocyte
production"
Act.physiol.scand. 10 (1945) 258
5. ARNASON, B.S. + B.H. WAKSMAN:
Fortschr.Tuberk.Forschg. 13 (1964) 2
6. ASCHOFF, L.: "Das retikulo-endotheliale System"
Erg. inn. Med.Kinderheilkunde 26 (1924) 1
7. ASTALDI, G. + VERGA, L.: "The glykogen content of the cells
of lymphatic leukemia"
Act.haemat. 17 (1957) 129
8. AUERBACH, R.: "Developmental studies of the mouse thymus
and spleen"
Nat. Cancer Instit. Kongr. Nr. 11 (1963) 23
9. AXELRAD, A.H. + Van der GAAG, H.C.: "Susceptibility to
lymphoma induction by Gross passage A Virus in C 3 Hf Bi
mice of different ages.Relation to thymic cell
multiplication and differentiation"
J. Nat. Canc. Inst. 28 (1962) 1005
10. AYRES, W.W.:
US Armed Forces Med. J. 7 (1956) 1111
11. BALDRIGE, C.W., F.J. ROHNER, G.H. HAUSMANN: "Glandular
fever (Infectious mononucleosis)
Arch. int. Med. 38 (1926) 413

12. BARANDUN, S., H. COTTIER, A. HÄSSIG + G. RIVA: "Das Antikörpermangelsyndrom", Benno Schwabe (Basel 1960)
13. BARNES, D.W.H., J.F. LOUITT, H.S. MICKLEN: "Secondary disease of radiation chimeras: a syndrom due to lymphoid aplasie"
Ann.N.Y. Acad.Sci 99 (1962) 374
14. BAUER, H.: "Die wachsenden Oocytenkerne einiger Insekten in ihrem Verhalten zur Nuklealfärbung"
Zschr. Zellforschg. 18 (1933) 254
15. BEARD, J.: "The source of leucocytes an the true function of the thymus"
Anat. Anz. 18 (1900) 550
16. BEGEMANN, H.: "Klinische und experimentelle Beobachtungen an immunisierten Lymphknoten". F. Schulz (Freiburg 1953)
17. BEGEMANN, H.: "Zur Pathogenese der Leukämien und der Lymphogranulomatose"
Dtsch.Med.Kschr. 82 (1957) 1757
18. BEST, F.:
Zschr. inn. Mikrosk. 23 (1906)
19. BICHEL, J.: "Über das Auftreten atypischer Mononukleärer"
VIII. Kong. Ges. Europ. Hämat. Wien 1961
20. BJORNBOE, M. + H. GORMSEN: "Experimental studies on the role of the plasma cell as antibody producer"
Act. path- microbiol. scand. 20 (1943) 649
21. BJORNBOE, M., H. GORMSEN + F. LUNDQUIST: "Further experimental studies on the role of the plasma cells as antibody producers"
J.Immun. 55 (1947) 121
22. BOND, V.P., CRONKITE E.P., F.M. FLIEDNER, J.R. RUBINI: "The use of tritiated thymidine in the study of DNS-synthesis and cell turnover in hemopoietic tissues"
Lab. Invest. 8 (1959) 263
23. BRAUNSTEINER, H., OSWALD, E. PAKESCH + E. REIMER:
Wien.Zschr. inn.Med. 37 (1956) 347

24. BRAUNSTEINER, H.: "Physiol. und Pathophysiologie der weissen Blutzellen" Georg Thieme (Stuttgart 1959)
25. BRAUNSTEINER, H., R. HÖFER + S. SAILER: "Der Lymphozyt" Dtsch.Med.Wschr. 86 (1961) 721
26. BURNET, F.M. + F. FERNER: "The production of antibodies" Macmillan, Melbourne (1949)
27. BURNET, F.M.: "The clonal selection theory of acquiring immunity" Vanderbilt Press, Nashville 1959
28. CASPERSON, T.: "Studien über den Eiweißumsatz der Zelle" Naturwiss. 29 (1941) 33
29. CASPARSON, T.: "Cell growth and cell function" Norton + Co, N.Y. 1950
30. CLAUDE, H.: "Particulate components of the cytoplasm" Cold Spring Harbor Sympos. 9 (1941) 263
31. COONS, A.H., LEDUC E.H. + J.M. CONOLLY: "Studies on antibody production. A method for the histochemical demonstration of specific antibody and its application to a study of the hyperimmune rabbit" J. exp.Med. 102 (1955) 49
32. COTTIER, H., N. ODARTSCHENKO, R.D. STONER + M. HESS: "Incorporation of tritiated nucleosides and amino acids into lymphoid and plasmacytoid cells during secondary response to tetanus toxoid in mice" Ann. N.Y. Acad.Sci Vol 113, 1964
33. CRONKITE, E.P., T.M. FLIEDNER, V.P. BOND, J.R. RUBINI + J.S. ROBERTSON: "Cell turnover in blood and blood-forming tissues, studied with tritiated thymidine" in "Kinetics of Cellular Proliferation", F.R. Stohlmann, Ed. Grune + Stratton, NY p.1, 1959
34. CZITOBER, M. + H. GOLLERKEN: "Zur Frage der immunologischen Funktion der lymphoiden Zellen" Vereing. Path.Anat.Wien (27.3.62)
35. DIXON, F.J., TALMAGE, D.W. + P.H. MAURER: "Radiosensitive and radioresistant phases in the antibody response" J. Immunol. 68 (1952) 693

36. DOUGHERTY, T.F. + J.A. FRANK: "The assesment of stress in human subjects by means of qualitative and quantitative changes of blood lymphocytes"
J. Labor Clin. Med. 45 (1955) 877
37. DOWNEY, H. + F. WEIDENREICH: "Über die Bildung von Lymphozyten in Lymphdrüsen und Milz"
Arch. mikrosk. Anat. 80 (1912) 306
38. DOWNEY, H. + C.A. Mc KINLAY: "Acute lymphadenosis compered with acute lymphatic leukemia"
Arch. int. Med. 32 (1923) 82
39. DOWNEY, H. + J.S. STASNEY: "Infectious mononucleosis"
J. Americ. Med. Ass. 105 (1935) 764
40. DOWNEY, H. + J.S. STASNEY: "The pathology of the lymph nodes in infectious mononucleosis"
Fol haem. 54 (1937) 417
41. EHRICH, W.E.: "Studies of the lymphatic tissue"
J. Anat. 1929
42. EHRICH, W.E.: "The role of the lymphocyte in the circulation of the lymph"
Ann. N.Y. Acad. Sci 56 (1946) 823
43. EHRICH, W.E.: + J. SEIFTER: "The effect of corticosteroids upon lymphoid tissue" in: "The effect of ACTH and cortisone upon infection and resistance
p 25, Columbia Univ. Press, N.Y. 1953
44. EHRICH, W.E.: "Die zellulären Bildungsstätten der Antikörper"
Klin. Wschr. 33 (1955) 325
45. EHRICH, W.E.: in Handbch.Allg.Path. VII, 2,S 1
Springer (Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956)
46. EHRLICH, P.: "Über die spezifischen Granulationen im Blut"
Arch. Anat. Physiol. 571 (1879)
47. EHRLICH, P.: "Farbanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes", Berlin 1891
48. EHRLICH, P., A. LAZARUS: "Die Anämie", W.B. Saunders + Co, Philadelphia + London (1905)

49. EISEN, H.N.: "Delayed - type hypersensitivity reactions" in:
"Mechanisms of hypersensitivity (Schaffer, Lo
Grippe + Chase) p. 413, Little, Brown + Co, Boston 1959
50. EVERETT, N.B., W.O. RHEINHARDT + J.M. YOFFEY: "The uptake
of tritium labelled thymidine by lymphoid tissue"
J. Anat. 95 (1961) 293
51. FAGRAEUS, A.: "The plasma cellular reactin and its relation
to the formation of antibodies"
J. Immunol. 58 (1948) 1
52. FAGRAEUS, A.: "Antibody production in relation to the
development of plasma cells"
Act. med. Scand. Suppl 204, 1948
53. FISHMAN, M.: " Antibody formation in tissue culture"
Nature 183 (1959) 1200
54. FISHMAN, M. + F.L. ADLER: "Antibody formation initiated in
vitro"
J. exp. Med. 117 (1963) 595
55. FITCH, F.W., R.W. WISSLER, M. VA VIA + P. BARKER: "The
timing of antigen injection relative to whole body
x-irradiation and the development of circulation
antibodies and the splenic histologic reaction in the
rat"
J. Immunol. 16 (1956) 151
56. FLEMMING, W.: "Studien über die Regeneration der Gewebe.
Die Zellvermehrung in Lymphdrüsen und verwandten Organen
und ihr Einfluss auf deren Bau."
Arch. path. Anat. 24 (1885) 50
57. FLIEDNER, T.M., M. KESSEL, E.P. CRONKITE + J.S. ROBERTSON:
"Cell proliferation in germinal centers of the rat spleen"
Ann. N.Y. Acad. Sci. 113 (1964) 578
58. FRESSEN, O.: "Das retotheliale System"
Dtsch. med. Wschr. 85 (1960) 2009
59. GARVEY, J.S. + D.H. CAMPBELL: "The retention of S³⁵-labelled
bovine serum albumine in normal and immunized rabbit
liver tissue"
J. exp. Med. 105 (1957) 361

60. GELL, P.G.H. + B. BERNACERRAF: "The significance of the stage of delayed hypersensitivity to antibody production" in: "Mechanisms of antibody formation ", p 115 Publ. House Czech Acad. Sci, Prag 1960
61. GEIGY: "Wissentsch. Tabellen" S. 29, 1955
62. GIBB, R.P. + R.E. STOWELL: "Glykogen in human bood cells" Blood 4 (1949) 568
63. GLANZMANN, E.: "Das lymphamoide Drüsenfieber" Abh. Kinderheilkunde 25 (1930) 1
64. GOMORI, G.: "A new histochemical test for glykogen and mucin" Americ. J. clin. Path. 10 (1946) 177
65. GOOD, R.A., R.M. CONDIE + R.A. BRIDGES: "Development of the immune response in man and animals" in: "Mechanisms of Antibody Formation " p 118, Publ. House Czech Acad. Sci, Prag 1960
66. GOWANNS, J.L., D.D. Mc GREGOR, D.M. COWEN + C.E. FORD: "Initiation of immune responses by small lymphocytes" Nature 196 (1952) 651
67. GOWANNS, J.L.: "The recirculation of lymphocytes from blood to lymph in rat" J. Physiol. 146 (1959) 54
68. GOWANNS, J.L., B.M. GESNER + D.D. Mc GREGOR: "The immunological activity of lymphocytes" in: "Biol. activity of the leucocyte" Ciba Found. Study Group Nr. 10, p. 32 Churchill London 1961
69. GRUNDMANN, E.: "Die Bildung der Lymphozyten und Plasmazellen im lymphatischen Gewebe der Ratte" Beitr. path. Anat. 119 (1958) 217
70. GRUNDMANN, E.: "Experimentelle Untersuchungen über die funktionelle Cytomorphologie der lymphatischen Strukturen sowie unter Cortison und DOCA" Beitr. path. Anat. 119 (1958) 377

71. GRUNDMANN, E.: "Über die Unterscheidung von zwei Lymphozytentypen im Phasenkontrastmikroskop"
Virch. Arch. 332 (1959) 17
72. GRUNDMANN, E.: "Der morphologische Nachweis von zwei Lymphozytensystemen beim Menschen"
Klin. Wschr. 37 (1959) 941
73. GRUNDMANN, E.: "Neuere Befunde über die Entstehung und Bedeutung der Lymphozyten"
Dtsch. Med. Wschr. 85 (1960) 741
74. GRUNDMANN, E.: "Die normale und die pathologische Histologie der Milz unter Bezug auf die Milzfunktion"
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 69, 779, 1963
75. GÜNTHER, O.: "Die Entwicklung der Immunität"
Dtsch. Med. Wschr. 89 (1964) 2449
76. HAMILTON, L.D.: "Control and function of the lymphocyte"
Ann. N.Y. Acad. Sci 73 (1958) 8
77. HARRIS, J.E. + C.E. FORD: "The role of the thymus, migration of cells from thymic grafts to lymph nodes in mice"
Lancet 1 (1963) 389
78. HECKNER, F.: "Plasmazellen und Bluteiweisskörper"
Dtsch. Arch. inn. Med. 194 (1949) 434
79. HECKNER, F.: "Cytochemische Darstellung der Polysaccharide in den Zellen des Blutes und der blutbildenden Gewebe"
Act. haemat. 16 (1956) 1
80. HECKNER, F. + R. STRUFE: "Cytochemischer Glykogennachweis mit Natriumperjodat"
Klin. Wschr. 34 (1956) 326
81. HEIBERG, M.: "Das Aussehen und die Funktion der Keimzentren des adenoiden Gewebes"
Virch. Arch. 240 (1923) 301
82. HEILMEYER, L. + H. BEGEMANN: Hdb. Inn. Med. Bd II, 4. Auflage
Springer (Berlin-Göttingen-Heidelberg) 1951
83. HEILMEYER, L. + H. BEGEMANN: "Atlas der Hämatologie und Cytologie", Springer (Berlin-Göttingen-Heidelberg) 1955

84. HEITZ, E.: "Die Herkunft der Chromozentren"
Planta 18 (1932) 571
85. HELLMANN, T.: "Studien über das lymphoide Gewebe. Die Bedeutung der Sekundärfollikel"
Beitr. path. Anat. 63 (1921) 333
86. HIGGINBOTHAM, R.D.: RES Bull. 1 (1955) 42
87. HILDEMAN, W.H. + R. HAAS: "Homotransplantations- immunity and tolerance in the bullfrog"
J. Immunol. 83 (1959) 478
88. HILDEMAN, W.H.: "Immunogetic studies on amphibias and reptiles"
Ann. N.Y. Acad. Sci 97 (1961) 139
89. HOFF, F.: "Fieber, unspezifische Abwehrvorgänge und Therapie"
G. Thieme (Stuttgart) 1957
90. HOLUB, M. + J. RIHA: "Morphological changes in lymphocytes cultured in diffusion chambers during primary responses to a protein antigen" in: "Mechanisms of Antibody Formation", (Holub + Jaroskova) p 30
Publ. House Czech Acad. Sci Prag 1960
91. HOTCHKISS, R.D.: Arch. Biol. 31 (1948) 131
92. HUMPHREY, J.H.: "The fate of antigen and importance of different routes of administration" in: "Mechanisms of antibody formation"
Publ. House Czech Acad. Sci, Prag 1960
93. JACOBSON, L.O., E.K. MARKS, M.J. ROBSON, M.O. GASTON + R.E. ZIRKLE:
J. Lab. Clin. Med. 34 (1948) 1538
94. JORKE, D.: "Blutplasmazellen und Eiweisstoffwechsel"
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 86 (1960) 1076
95. JORKE, D.: "Strukturelle und funktionelle Besonderheiten der Lymphoidzellen"
VIII. Kongr. Ges. Europ. Hämat. Wien 1961
96. KALMUTZ, S.E.: "Antibody production in the opossum embryo"
Nature 193 (1962) 851

97. KINDRED, J.E.: "Quantitative studies of hemopoetic organs of young albino rats"
Americ. J. Anat. 67 (1940) 99
98. KLIMA, R.: "Grundlagen für eine Neuordnung der Haematologie zellulärer Reaktionen im lymphatischen Apparat"
Wien. Zschr. inn. Med. 33 (1952) 125
99. KLIMA, R.: "Die lymphatische Reaktion als morphologisches Substrat bei entzündlichen Vorgängen"
Wien. Klin. Wschr. 67 (1953) 714
100. KLIMA, R.: "Hämatologie und Klinik der lymphatischen Reaktion"
VIII. Congr. Ges. Europ. Hämat. Wien 1961
101. KLIMA, R.: Schw. Med. Wschr. 91 (1961) 1165
102. KOSZEWSKI, B.J., C.W. EMERICK, D.R. DICUS:
Blood 12 (1957) 559
103. LAMBERS, D.: "Zur Zytochemie der Blutzellen"
Dtsch. Med. Wschr. 87 (1962) 1913
104. LANDOLT, R.F.: "Über die lymphatische Reaktion bei der Hepatitis epidemica"
Schw. Med. Wschr. 72 (1942) 1346
105. LANDSTEINER, K. + W.M. CHASE:
Proc. Soc. exp. Biol. Med. N.Y. 49 (1942) 688
106. LAPRESLE, C.: "Etude de la degradation de la serumalbumine humain par un extrait de la rate de lapin"
Ann. Inst. Pasteur 89 (1955) 654
107. LAWRENCE, H.S.: "The transfer in humans of delayed skin sensitivity to streptococcal M substance and to tuberculin with disrupted leucocytes"
J. clin. Invest. 34 (1955) 219
108. LAWRENCE, H.S.: "The delayed type of allergic inflammatory response"
Americ. J. Med. 20 (1956) 428

109. LAWRENCE, H.S.: "Some biological and immunological properties of transfer factor"
Ciba Found. Symp. "Cellular Aspects of immunity"
p. 243, 1960
110. LAWRENCE, H.S.: "Transfer of immunological information in human with dialysates of leucocytes"
Trans. of Amer. Phys. 26 (1963) 84
111. LEBLOND, C.P. + G. SAINTE-MARIE: "Models for lymphocyte and plasmocyte formation" in: "Cell production and its regulation"
Cib. Found. Symp. (Wolstenholme + O'CONNOR eds.)
p. 152, London 1960
112. LEHNDORFF, H. + E. SCHWARZ: "Hämatologie des Drüsenfiebers"
Erg. Inn. Med. 43 (1932) 1
113. LEIKIN, S.L., A.P. SIMOPOULOS + S.U. RODRIGUEZ:
"The chemical and histochemical glykogen content of lymphocytes in relation to age and type of leukemia"
IX. Kongress Int. Ges. Haemat., Mexiko City 1962
114. LENNERT, K.: "Lymphknoten, Cytologie und Lymphadenitis"
in: Hdb. der spez. path. Anat. + Histol.
Springer (Berlin-Göttingen-Heidelberg) 1961
115. LITWINNS, J. + S. LEIBOWITZ: "Abnormal lymphocyt (virocyts) in virus diseases other than infectious mononucleosis"
Act. haemat. 5 (1958) 223
116. LOUIT, J.F.: "Biocycles in the reticulo-endothelial system"
Ann. N.Y. Acad. Sci 88 (1960) 122
117. LOUIT, J.F.: "Immunological and trophic functions of the lymphocytes"
Lancet ii 1106 (1962)
118. LOUIT, J.F.: "Irridiation of mice and men"
p. 61 The University of Chicago Press
(Chicago + London 1962)
119. KINNEY Mc H.A., F. STOHLMAN + G. BRECHER: "The kinetics of cell production in culture of human peripheral blood"
Blood 19 (1962) 349

120. MAXIMOW, A.: "Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere"
Fol. haemat. 8 (1909) 125
121. MAXIMOW, A.: Hbch. mikrosk. Anat. Bd II (Springer 1927)
122. CLINTOCK, Mc B.: "The relation of a particular chromosomal element to the development of the nucleoli in Zea Mays"
Zschr. Zellforschg. 21 (1934) 294
123. MANUS Mc., J.F.A.:
Nature 158 (1946) 202
124. MASTER Mc, P.D. + J.G. KIDD: "Lymph nodes as a source of neutralizing principle for vaccina"
J. exp. Med. 66 (1937) 73
125. MELLORS, R.C., A. NOWOSLAWSKI + L. KORNGOLD: "Rheumatoid arthritis and the cellular origin of rheumatoid factors"
Am. J. Path. 39 (1961) 533
126. MELLORS, R.C. + B.L. SENGSON: "Rheumatoid factor and the pathogenesis of rheumatoid arthritis"
J. exp. Med. 113 (1961) 475
127. MERKER, H.: "Cytochemische Beobachtungen bei Erythropathien unter besonderer Berücksichtigung von Glykogen und freiem Eisen"
Schw. Med. Wschr. 91 (1961) 1209
128. METCALF, D.: "The thymic origin of the plasma lymphocytosis stimulating factor"
Brit. J. Cancer 10 (1956) 442
129. METCALF, D.: "The thymus lymphocytosis stimulating factor"
Ann. N.Y. Acad. Sci 73 (1958) 113
130. METCALF, D.: "The thymus lymphocytosis stimulating factor and its relation to lymphatic leukemia"
Canad. Canc. Conf. 3 (1959) 351
131. METCALF, D.: "The effect of thymectomy on the lymphoid tissues of the mouse"
Brit. J. Haemat. 6 (1960) 324

132. METCALF, D., N. SPARROW, K. NAKAMURA + M. ISHIAE:
"The behaviour of thymus grafts in high and low
leukemia strains of mice"
J. exp. Biol. Med. Sci 39 (1961) 441
133. METCALF, D.: "Leukemogenesis in AKR mice" in: "Tumor
viruses of murine origin". Ciba Found. Symp.
(Wolstenholme und O'Connor eds) 223, 1962
134. METCHNIKOFF, E.: "Zur Lehre über die intrazelluläre Ver-
dauung niederer Tiere"
Zool. Anz. 5 (1882) 310
135. METCHNIKOFF, E.:
Virch. Arch. 113 (1888) 63
136. MILLER, J.F.A.P.: "Immunological function of the thymus"
Lancet 11 (1961) 748
137. MILLER, J.F.A.P.: "Effect of neonatal thymectomy on the
immunological responsiveness of the mouse"
Proc. roy. Soc. Biol. 156 (1962) 415
138. MILLER, J.F.A.P.: "Role of the thymus in transplantation
immunity"
Ann. N.Y. Acad. Sci 99 (1962) 340
139. MILLER, J.F.A.P.: "Immunological significance of the thymus
of the adult mouse"
Nature 195 (1962) 1318
140. MILLER, J.F.A.P.: "Immunity and thymus"
Lancet I (1963) 43
141. MILLER, J.F.A.P. + P. DUKOR: "Die Biologie des Thymus"
S. 31, Akadem. Verlagsgesellschaft (Frankfurt, 1964)
142. MITUS, W.J., L.J. BERGNA, J.B. MEDNIKOFF + W. DAMASHEK:
"Cytochemical studies on the glykogen content of the
lymphocytes in lymphatic proliferation"
Blood 13 (1958) 748
143. MOESCHLIN, S.: "Die Genese der Drüsenfieberzellen an Hand
von Drüsen-Sternal- und Milzpunktaten"
Dtsch. Arch. Klin. Med. 187 (1941)

144. MOESCHLIN, S.: "Einige Ergebnisse der Milzpunktion bei Blutkrankheiten"
Dtsch. Med. Wschr. 75 (1950) 786
145. NAEGELI, O.: "Blutkrankheiten und Blutdiagnostik"
Springer (Berlin) 1931
146. ORTEGA, L.G. + R.C. MELLORS: "Cellular sites of formation of gammaglobulin"
J. exp. Med. 106 (1957) 627
147. OSGOOD, E.E.: "Fenestration of nuclei of lymphocytes, a new diagnostic sign in infectious mononucleosis"
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 33 (1935) 218
148. OSOBA, D. + J.F.A.P. MILLER: "The lymphoid tissue and immune responses of neonatally thymectomized mice bearing thymus tissue in millipore diffusion chambers"
J. exp. Med. 119 (1964) 117
149. OTTENSEN, J.: "On the age of human white cells in the peripheral blood"
Act. physiol. scand. 32 (1951) 75
150. PAPPENHEIM, A. + A. FERRATA: "Über die verschiedenen lymphoiden Zellformen des normalen und pathologischen Blutes mit spezieller Berücksichtigung der grossen Mononukleären des Normalblutes und ihre Beziehung zu Lymphozyten und myeloischen Lymphoidzellen"
Fol. haemat. 10 (1910) 78
151. PAPPENHEIM, A.: "Morphologische Hämatologie", Leipzig 1919
152. PATTERSON, P.Y.: "Studies of immunological tolerance to nervous tissue in rat"
Ann. N.Y. Acad. Sci 73 (1958) 3811
153. PEARSE, A.G.E.: "Histochemistry, theoretical and applied"
2 nd edition, J.A. Churchill, S. 228, London 1961
154. PINCUS, W.A. + J.A. FLICK: "Inhibition of the lessions of primary vaccinia and of delayed hypersensitivity by an antimononuclear cell serum"
Fed. Proc. 21 (1962) 278

155. PRENDERGAST, R.A.:
J. exp. Med. 119 (1964) 377
156. RAILEANU, C., C. MUSTEANU + V. MUSETEANU:
Fol. haemat. (Lpz) 75 (1958) 332
157. REBUCK, J.W., C.B. BOYD + J.M. RIDDLE: "Skin windows and the action of the reticuloendothelial system in man"
Ann. N.Y. Acad. Sci 88 (1960) 30
158. REINAUER, H.: "Beitrag zur submikroskopischen Struktur der weissen Blutzellen bei infektiöser Mononukleose"
Fol. haemat. (Erkf) 5 (1961) 296
159. ROHR, K.: "Das menschliche Knochenmark".
G. Thieme, Stuttgart 1960
160. SCHILLING, V.: "Das Blutbild und seine klin. Verwendung"
9. + 10. Aufl. Jena 1933
161. SCHOENBERG, M.D., J.C. RUPP + R.D. MOORE:
Brit. J. exp. Path. 45 (1964) 111
162. SCHROEDER, K.: Inaug. Diss. Freiburg 1960
163. SCHWARZ, M.: "Die chron. Tonsillitis"
Dtsch. Med. Wschr. 83 (1958) 401
164. SEEMANN, G.: "Über die Beziehungen zwischen Lymphozyten, Mono- und Histiozyten insbesondere bei Entzündungen"
Beitr. path. Anat. 85 (1930) 303
165. SHARP, J.A. + R.G. BURWELL: "Interaction ('peripolesis') of macrophages and lymphocytes after skin homografting or challenge with soluble antigens"
Nature 188 (1960) 474
166. SIEDE, W.: "Die Mononukleose bei Viruskrankheiten"
Klin. Wschr. 27 (1949) 649
167. SIEDE, W. + H. SCHNEIDER: "Das Blutbild bei Virusgrippe"
Dtsch. Med. Wschr. 79 (1954) 1352
168. SPRUNT, Th.P. + F.A. EVANS: "Mononuclear leucocytosis in reaction to acute infection"
Bull. John Hopkins Hosp. 31 (1920) 410

169. STERZL, J.: "Effect of some metabolic inhibition on antibody formation "
Nature 189 (1961) 1022
170. STILLWELL, F.:
Fol. haemat. 33 (1926) 81
171. STOCKINGER, L. + G. KELLNER: "Der Lymphozytennukleolus.
I. Mitteilung. Die Darstellung und Bedeutung des Nukleolus."
Wien. Zschr. inn. Med. 33 (1952) 135
172. THORELL, B.: "Studies on the formation of cellular substances during blood cell production." (London 1947)
173. TISCHENDORF, W.: "Lymphknoten". Hbch. Gesamt. Hämat. Bd I/1
S. 453. Urban-Schwarzenberg 1957
174. TROWELL, O.A.: "Reutilisation of lymphocytes in lymphopoiesis"
J. biophys. biochem. Cytology 3 (1957) 317
175. TÜRK, W.: Diskussionsbemerkung
Zbl. inn. Med. 30 (1909) 445
176. UNDRITZ, E.: Haemat. Tafeln Sandoz (Basel) 1952
177. WEIGLE, W.O. + F.J. DIXON: "Immunologic unresponsiveness to protein antigens" in: "Mechanisms of hypersensitivity" p. 529. Little, Brown + Co, Boston 1959
178. WESSLEN, T.: "Passive transfer to tuberculin hypersensitivity by viable lymphocytes from the thoracic duct."
Act. tuberc. scand. 26 (1952) 38
179. WHITE, R.G.: "The relation of the cellular responses in germinal or lymphocytopoetic centers of lymph nodes to the production of antibody" in: "Mechanisms of Antibody Formation"
Publ. House Czech. Acad. Sci 25 Prag 1960
180. WINTER, H.: "Cytologische Beobachtungen bei der Regeneration des lymphoretikulären Gewebes nach Ganzkörperbestrahlung"
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 66 (1960) 941

181. WISLOCKI, G.B., J.J. RHEINGOLD + E.W. DEMPSEY: "The
occurrence of the periodic acid Schiff reaction in
various normal cells of blood and connective tissue"
Blood 4 (1949) 562
182. YOFFEY, J.M. + F.C. COURTICE: "Lymphatics, lymph and
lymphoid tissue"
2 nd, ed. Harvard Univers. Press.
Cambridge Mass. 1956

Für die Überlassung des Themas, für die wertvollen Anregungen während der Arbeit und die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen im hämatologischen Labor möchte ich Herrn Prof. Dr. Herbert BEGEMANN meinen ergebensten Dank aussprechen.

Herzlichen Dank sagen möchte ich auch Fräulein GRÄFF und Herrn Dr. H. RASTETTER, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen. Für die freundliche Überlassung von Präparaten möchte ich Herrn Doz. Dr. M. KNEDEL und Herrn Doz. Dr. H. G. BORCHERS sowie allen Assistenzärzten der I. med. Abteilung des Schwabinger Krankenhauses danken.

LEBENS LAUF:

=====

Am 9.12.1939 wurde ich als Sohn des Dr. med. Werner Fink und seiner Ehefrau Sibylle, geb. Weigel, in Heidelberg geboren. Nach vierjähriger Volksschulzeit in Heidelberg besuchte ich ab 1949 das Gymnasium Schorndorf. Hier bestand ich im Februar 1958 die Reifeprüfung. Im Sommersemester 1958 begann ich an der Universität Freiburg mein Studium und machte dort im Sommersemester 1960 das Physikum. Im Wintersemester 1960 /1961 setzte ich mein Studium an der Universität München fort und bestand am 6. August 1964 das medizinische Staatsexamen

